INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°004

BUSCA REALIZADA ENTRE 18 E 24 DE SETEMBRO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados seguem reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 39 ARTIGOS E 26 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, feita em 23 de setembro de 2020, a OMS reporta que há 38 vacinas em fase clínica (9 em fase 3) e 149 em fase pré-clínica, 187 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina Inativada da chinesa Sinovac; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina Ad5-nCoV do Intituto de Biotecnologia da Academia Militar de Ciências Médicas, do Exército de Liberação Popular, China; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina com peptídeos HLA-DR do hospital universitário de Tuebingen; vacina para RBD para proteína S1 da COVAXX; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 38 vacinas em fase clínica (9 em fase 3) e 149 em fase pré-clínica, 187 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina Inativada da chinesa Sinovac; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax ; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/ NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina com peptídeos HLA-DR do hospital universitário de Tuebingen; vacina para RBD para proteína S1 da COVAXX; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/ Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ÁCIDO α-LIPÓICO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar a eficácia clínica e a segurança do ácido α-lipóico (ALA) para pacientes graves da COVID-19. O ALA é um antioxidante que reduz a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com síndromes coronárias agudas, pacientes com transplante de fígado e pacientes com transplante combinado de rim e pâncreas, e por isso poderia reduzir a produção de ERO (espécie reativas de oxigênio) em pacientes graves da COVID-19, melhorando assim a função orgânica e o prognóstico destes pacientes. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, simples-cego, sequencial em grupo e ativo-controlado, no Hospital JinYinTan Hospital, em Wuhan na China. Os pacientes graves da COVID-19 foram incluídos entre fevereiro e março de 2020. Os pacientes elegíveis foram designados aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber ALA (1.200 mg/d, IV) uma vez ao dia mais tratamento padrão, ou tratamento padrão mais infusão de solução salina de igual volume (placebo) por 7 dias. Todos os pacientes foram monitorados durante 7 dias e acompanhados até o 30º dia após a terapia. O desfecho primário deste estudo foi o escore Sequential Organ Failure Estimate (SOFA), e o desfecho secundário foi a mortalidade por todas as causas em 30 dias. Nove pacientes foram randomizados para o grupo placebo e 8 foram randomizados para o grupo ALA. Dos 17 pacientes 13 (76,5%) eram homens, a faixa etária foi de 51 a 91 anos, e a mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos (intervalo interquartil [IQR], 59 a 66 anos). A pontuação SOFA foi semelhante no início do estudo, aumentou de 4,3 para 6,0 no grupo de placebo e aumentou de 3,8 para 4,0 no grupo de ALA (p = 0,36) após 7 dias. A mortalidade por todas as causas em 30 dias tendeu a ser menor no grupo ALA (3/8, 37,5%) em comparação com o grupo placebo (7/9, 77,8%, p = 0,09). Os autores concluíram que o uso de ALA está associado a um menor aumento do escore SOFA e menor mortalidade por todas as causas em 30 dias em comparação com o grupo placebo. E sugeriram que estudos futuros com coorte maior de pacientes são necessários para validar o papel do ALA em pacientes graves da COVID-19.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: pequeno tamanho amostral. Os autores ainda reportaram como uma das limitações a escolha do desfecho secundário ter sido mortalidade por todas as causas, já que não é possível distinguir a morte devido ao a infecção pelo SARS-COV-2 ou resultante da infecção bacteriana secundária, comum em pacientes gravemente enfermos com COVID-19. Estudo ainda não avaliado por pares.

ANTIVIRAL E GLICOCORTICOIDE

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Nesse estudo, os autores objetivaram relatar as características epidemiológicas e clínicas de pacientes hospitalizados com COVID-19 no distrito de Zengdu, província de Hubei, China. Um total de 276 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 14 (5,1%) pacientes com COVID-19 grave e 262 (94,9%) pacientes não graves. A mediana de idade entre os pacientes graves e não graves foi de 65 (IQR 60–72,8) e 50 (IQR 39–57) anos, respectivamente (p = 0,01). No grupo grave, 10/14 (71,4%) pacientes eram do sexo masculino, enquanto no grupo não grave 145/262 (55,3%). Dentre os pacientes com COVID-19 grave, 12/14 (85,7%) apresentavam comorbidades, sendo a hipertensão doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes as mais frequentes. Já no grupo não grave, 56/262 (21,4%) tinham comorbidades, sendo a hipertensão, doença coronariana e diabetes as mais frequentes. Os pacientes de ambos os grupos foram tratados com antivirais e glicocorticoides. A duração mediana de tratamento foi de 16 (IQR 15–17) dias no braço COVID-19 grave e de 14 (IQR 11–18) dias no braço COVID-19 não grave (p = 0,15). O tempo mediano de hospitalização foi de 21,5 (IQR 14–21) dias e de 18 (IQR 15–24) dias nos grupos graves e não graves, respectivamente (p = 0,44). A maioria dos pacientes (94,9%, 262/276) foram curados e receberam alta do hospital. Dez de 276 (3,6%) pacientes, todos pertencentes ao grupo grave, mostrou deterioração da condição clínica e foram transferidos para outro hospital. Destes, 5 faleceram. Os autores concluíram que pacientes mais velhos com comorbidades subjacentes tinham alto risco de progredir para doença grave. A duração da hospitalização e do tratamento foi um pouco mais longo em indivíduos graves. Este trabalho vai contribui para a compreensão das características da doença na área em torno do ponto central de surto de COVID-19 e fornece dados de referência para a tomada de decisão.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes deste tipo de estudo, os autores não mencionaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles.

ARBIDOL, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ IRÃ

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e aberto que teve como objetivo avaliar a eficácia do Arbidol (ARB) no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. Para tal, 100 pacientes elegíveis com diagnóstico de COVID-19, confirmada por RT-PCR ou por tomografia computadorizada (TC) do tórax, foram recrutados e designados aleatoriamente para receber dois esquemas de tratamentos diferentes: 50 pacientes foram tratados com Hidroxicloroquina (HCQ), 400 mg apenas no 1º dia, seguido de Kaletra (lopinavir-ritonavir), 400 mg 2x/dia, e os outros 50 pacientes receberam HCQ (400 mg x 2 no primeiro dia, seguido por 200 mg 2x/dia), seguido por ARB (200 mg 3x/dia), por 7 a 14 dias, de acordo com a gravidade da doença. O desfecho primário avaliado foi a duração da hospitalização e melhora clínica 7 dias após a admissão. Os critérios de melhora clínica considerados foram alívio da tosse, da dispneia e diminuição da febre. O tempo para aliviar a febre também foi comparado entre os dois grupos. Os desfechos secundários foram: óbito em 30 dias de tratamento, tempo de internação, alteração dos exames laboratoriais durante 7 dias, alteração dos achados tomográficos após 30 dias e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Sem qualquer perda de seguimento, os autores informaram que os 100 pacientes foram incluídos na análise final, com nível de significância de 0,05. Como resulados, foi informado que a idade média (DP) dos pacientes foi de 56,6 anos (17,8) e 56,2 anos (14,8) nos grupos ARB e Kaletra, respectivamente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino em dois grupos (66% e 54%). Segundo os autores, a duração da hospitalização no grupo ARB foi significativamente menor do que no braço Kaletra (7,2 versus 9,6 dias; p = 0,02). O tempo para aliviar a febre foi quase semelhante nos dois grupos (2,7 versus 3,1 dias nos braços do ARB e Kaletra, respectivamente). A taxa de saturação periférica de oxigênio foi significativamente diferente após sete dias de admissão entre os dois grupos (94% versus 92% nos grupos ARB e Kaletra, respectivamente) (p = 0,02). Com base na análise de regressão linear múltipla, a cardiopatia isquêmica, o nível de sódio e saturação de oxigênio no momento da admissão, e o tipo de terapia foram as variáveis independentes ajustadas que determinaram o tempo de internação em pacientes com COVID-19. De acordo com os autores, esses achados mostraram que o Arbidol, comparado ao Kaletra, contribui significativamente para melhorias clínicas e laboratoriais, incluindo saturação periférica de oxigênio, necessidade de internações em UTI, duração da hospitalização, envolvimento na TC de tórax, contagem de leucócitos e taxa de hemossedimentação. Por fim, os autores sugerem ques mais estudos sobre o Arbidol, usando tamanho de amostra maior e desenho multicêntrico, sejam realizados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: foi citado o método de randomização em bloco, porém a informação sobre o processo de geração da sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento. (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: foi citado o uso de envelopes, mas não fica claro se foram sequencialmente numerados, opacos e selados. Considera-se, portanto, que a informação sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo, como baixo número amostral e estudo aberto; em adição, o tratamento com HCQ não foi igual entre os dois grupos, e não fica claro se essa diferença no tratamento com HCQ foi considerada nas análises (alto risco de viés).

BALOXAVIR MARBOXIL, FAVIPIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico para avaliar os resultados clínicos e as concentrações plasmáticas de baloxavir marboxil e favipiravir em pacientes com COVID-19. O estudo foi registrado no Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR 2000029544). Para isso, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 no grupo baloxavir marboxil além do tratamento padrão, grupo favipiravir em adição ao tratamento padrão e grupo controle (tratamento padrão). O tratamento padrão era composto por lopinavir/ritonavir (400/100 mg, 2x/d) ou darunavir/cobicistate (800/150 mg, 4x/d) e arbidol (200 mg, 3x/d). Todos eles foram usados em combinação com a inalação de interferon-α (100.000 UI, 3-4x/d). Além disso, o favipiravir e o baloxavir foram avaliados quanto à sua atividade antiviral contra SARS-CoV-2 *in vitro* antes do início do ensaio. O desfecho primário foi a porcentagem de indivíduos com negativação viral no dia 14 e o tempo desde a randomização até a melhora clínica. Os autores reportam que, no ensaio *in vitro*, o baloxavir mostrou atividade antiviral *in vitro* com metade da concentração efetiva máxima (EC50) de 5,48 µM, comparável ao arbidol e lopinavir, mas o favipiravir não demonstrou atividade antiviral significativa até 100 µM. Para o ensaio clínico, 30 pacientes foram inscritos. A porcentagem de pacientes que se cuja detecção viral foi negativa no dia 14 foi de 70%, 77% e 100% no grupo baloxavir, favipiravir e controle, respectivamente, com medianas de tempo desde a randomização até a melhora clínica de 14, 14 e 15 dias, respectivamente. Os autores concluem que uma possível razão falta de benefícios clínicos pode ser devido às concentrações insuficientes dessas drogas em relação às suas atividades antivirais e que os achados não apoiam o uso de baloxavir ou favipiravir em adição ao tratamento padrão existente.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: trata-se de um estudo piloto, com pequeno tamanho amostral (baixo risco de viés). Estudo ainda não avaliado por pares.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste estudo colaborativo, investigadores de ensaios em andamentos, finalizados ou descontinuados foram contatados para fornecer, em nível de grupo, dados sobre a mortalidade de pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ). Assim, os autores avaliaram os efeitos do uso desses medicamentos sobre a sobrevivência de pacientes com COVID-19 de todas as evidências de ensaios clínicos randomizados atualmente disponíveis. Para isso, quatro bases de dados foram avaliadas (Pubmed, Cochrane, ClinicalTrials e a plataforma de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde). Vinte e seis estudos foram incluídos no trabalho, sendo 16 ensaios não publicados, cinco publicados e cinco pré-impressões. HCQ foi avaliada em 24 ensaios (7.659 pacientes), e CQ em quatro (307 pacientes). Um total de 499 de 3.020 (16,5%) pacientes tratados com HCQ morreram e 1.874 de 4.639 pacientes (18,8%) nos grupos de controle morreram. Na metanálise, o OR combinado foi de 21,08 (IC 95%: 0,99 a 1,18, p = 0,07), com baixa heterogeneidade (I^2 = 0%). Em 11 ensaios clínicos, incluindo um total de 782 pacientes, houve zero mortes em ambos os braços. O total de 18 de 160 (11%) pacientes tratados com CQ morreram e 12 de 147 pacientes (8%) nos grupos de controle morreram. A OR combinada foi 1,77 (IC 95%: 0,15 a 21,13, p = 0,21), com baixa heterogeneidade (I^2 = 0%). Em dois dos quatro ensaios, incluindo um total de 217 pacientes, houve zero mortes em ambos os braços. Quando foram incluídas informações somente dos estudos já publicados, houve um efeito prejudicial estatisticamente significativo do uso de HCQ (OR 1,10, IC 95%: 1,07–1,13), enquanto entre os ensaios não publicados não houve tal conclusão de dano (OR 0,96, IC 95%: 0,71–1,30). Por falta de dados, essa análise não foi realizada com CQ. Os autores concluíram que o tratamento com HCQ ou CQ para pacientes com COVID-19 não demonstrou nenhum benefício de sobrevivência com base nos dados atualmente disponíveis, e que os profissionais médicos em todo o mundo devem informar aos pacientes que o uso de HCQ não cura a COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematicreviews, o estudo contemplou 14 de 16 critérios. Os autores não listaram os artigos excluídos e nem a fonte de financiamentos dos estudos incluídos. Ademais, a busca em apenas duas bases é uma limitação significativa e o estudo ainda não foi avaliado por pares.

CUIDADOS PALIATIVOS

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O objetivo deste artigo foi avaliar a taxa de utilização de cuidados paliativos durante a pandemia de COVID-19. Os autores argumentaram que em situações de surto de doenças infecciosas com alta mortalidade, para as quais ainda não se tem uma intervenção terapêutica específica, os cuidados paliativos se tornam mais importantes e tendem a ser subutilizados em razão da sobrecarga dos serviços de saúde. Desta forma, foi realizado um estudo retrospectivo em um único centro, que incluiu pacientes com COVID-19 diagnosticados por RT-PCR, admitidos no período de 1º de março de 2020 e 24 de abril de 2020. Foram incluídos 242 pacientes, com média de idade 66 anos (desvio padrão de 14,75 anos). Aproximadamente a metade dos pacientes eram mulheres (119), 70% (170) eram afro-americanos, hipertensão foi observada em 74% (n = 179), diabetes mellitus em 49% (n = 119), e 19% (n = 46) tinha doença pulmonar obstrutiva ou asma. A taxa de mortalidade geral foi de 21,5% (n = 52), sendo que em 48% (n = 25) desses pacientes, os cuidados paliativos não foram implementados. Em 24 pacientes (59%) as medidas de conforto foram transferidas para cuidados paliativos, nos pacientes que não fizeram a transição para cuidados paliativos, 10 morreram. Dos 201 pacientes sem consulta paliativa, 12% (n = 25) morreram. Entre os classificados como portadores de COVID-19 grave, definida como necessidade de intubação, uso de vasopressores e/ou terapia de substituição renal/hemodiálise; 31 (40%) realizaram consultas de cuidados paliativos e 68% (n = 52) deles morreram. Os pacientes que receberam cuidados paliativos eram de idade mais avançada, tiveram maiores taxas de intubação, necessidade de vasopressores e mais mortes ocorreram nesse grupo. Os autores concluíram que a taxa de utilização de cuidados paliativos neste estudo foi relativamente baixa, e que é necessária uma utilização mais consciente dos destes cuidados no momento da pandemia de COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* o estudo atendeu 8 de 11 critérios. Os grupos não eram similares, houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que receberam cuidados paliativos e os que não receberam, em relação a idade, necessidade de oxigênio, dímero-D e proteína C reativa na admissão, uso de medicamentos para COVID-19 (hidroxicloroquina, esteroides e tocilizumabe). Não foram utilizadas estratégias para reduzir possíveis confundimentos, não foram usadas medidas de associação que permitissem inferir se houve diferença no risco de morrer com o uso de medidas paliativas. Outras limitações apontadas pelos autores foram a ausência de uma análise profunda das preferências do provedor ou dos padrões de consulta em relação aos cuidados paliativos. Também não foram abordadas o impacto dos cuidados paliativos na doença entre os sobreviventes. A amostra do estudo é relativamente de alto risco com múltiplas comorbidades e predominantemente afro-americana, o que dificulta a generalização dos achados.

DARUNAVIR/COBICISTATE

ESTUDO TRANSVERSAL \ COREÍA

Trata-se de um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o uso de darunavir-cobicistate em pacientes com COVID-19, que foram admitidos em uma unidade de terapia intensiva em Daegu, Coreia do Sul. Os resultados dos pacientes que receberam (casos) ou não (controles) terapia com darunavir-cobicistate (800-150 mg) foram comparados. Assim, 110 pacientes foram avaliados, dos quais 14 receberam tratamento com darunavir-cobicistate e 96 receberam outra terapia antiviral (controles). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à idade, proporção sexual, índice de massa corporal e doenças ou condições subjacentes entre os grupos que receberam e não receberam tratamento com darunavir-cobicistate. No geral, o grupo darunavir-cobicistate era composto de pacientes com doença mais leve, e a taxa bruta de mortalidade de todos os pacientes no grupo darunavir-cobicistate foi menor do que nos controles (OR: 0,20; IC95%: 0,04-0,89, p = 0,035). Em seguida, os autores fizeram uma correspondência do escore de propensão 1:2, com 14 pacientes no grupo darunavir-cobicistate e 28 pacientes nos controles. Na análise do escore de propensão combinado, o grupo darunavir-cobicistate teve mortalidade mais baixa do que os controles (OR 0,07, IC 95% 0,01-0,52, p = 0,009). Os autores concluem que a terapia com darunavir-cobicistate foi associada a um benefício significativo de sobrevida em pacientes criticamente enfermos com infecção por SARS-CoV-2.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* todos os critérios foram contemplados. Deve-se apontar, contudo, a natureza retrospectiva do estudo, na qual não se pode excluir a possibilidade de viés de seleção. Além disso, os próprios autores mencionam que o método de correspondência do escore de propensão é limitado porque se ajusta apenas às covariáveis observadas.

DEXAMETASONA, REMDESIVIR, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR-RITONAVIR E PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ DINAMARCA, SUÉCIA, CANADÁ E CHINA

O objetivo desta revisão sistemática viva de ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi comparar os efeitos de todas as intervenções de tratamento para COVID-19, incluindo participantes de todas as faixas etárias. Os resultados primários foram mortalidade por todas as causas e eventos adversos graves, e os desfechos secundários foram admissão em terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica, terapia de substituição renal, qualidade de vida e eventos adversos não graves. Foi utilizada a classificação de recomendações GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) para avaliar a certeza das evidências. Foram pesquisados bancos de dados e sites relevantes para ensaios publicados e não publicados até 7 de agosto de 2020. Foram incluídos 33 ECRs com total de 13.312 participantes. Todos os estudos apresentaram alto risco geral de viés. Um ECR (RECOVERY) comparou dexametasona (DEXA) *vs.* tratamento padrão, incluiu 6.425 participantes,

foram demonstradas evidências de efeito benéfico na mortalidade por todas as causas (RR = 0,83; IC 95%: 0,75–0,93; $p < 0,001$; certeza baixa) e na ventilação mecânica (RR = 0,77; IC 95%: 0,62–0,95; $p = 0,021$; certeza baixa). Foi realizada metanálise sobre os efeitos do remdesivir (REM) *vs.* placebo na mortalidade por todas as causas, não foram encontradas evidências de diferença entre os grupos (RR = 0,74; IC 95% 0,40–1,37; $p = 0,34$, $I^2 = 58\%$; 2 ensaios; certeza muito baixa) ou eventos adversos não graves (RR= 0,94; IC 95%: 0,80–1,11; $p = 0,48$, $I^2 = 29\%$; 2 ensaios; baixa certeza). A metanálise mostrou evidências de um efeito benéfico de REM *vs.* placebo em relação a eventos adversos graves (RR = 0,77; IC 95%: 0,63–0,94; $p = 0,009$, $I^2 = 0\%$; 2 ensaios; certeza muito baixa). As metanálises e análises sequenciais dos ECRs mostraram que a hidroxicloroquina (HCQ) *vs.* tratamento padrão não tem impacto na redução do risco de mortalidade por todas as causas (RR = 1,07; IC 95%: 0,97–1,19; $p = 0,17$; $I^2 = 0\%$; 7 ensaios; baixa certeza) e eventos adversos graves (RR = 1,07; IC 95%: 0,96–1,18; $p = 0,21$; $I^2 = 0\%$; 7 ensaios; certeza baixa) em 20% ou mais, e a metanálise mostrou evidências de um efeito prejudicial em eventos adversos não graves (RR =2,40; IC 95%: 2,01–2,87; $p < 0,00001$; $I^2 = 90\%$; 6 ensaios; certeza muito baixa), todos os ECRs de HCQ apresentaram alto risco de viés. A metanálise do lopinavir-ritonavir (LOPI/R) *vs.* tratamento padrão não encontrou evidências de diferença entre em eventos adversos graves (RR = 0,64; IC 95%: 0,39–1,04; $p = 0,07$, $I^2 = 0\%$; 2 ensaios; certeza muito baixa) ou eventos adversos não graves (RR= 1,14; IC 95%: 0,85-1,53; $p = 0,38$, $I^2 = 75\%$; 2 ensaios; certeza muito baixa). A metanálise não mostrou nenhuma evidência de diferença entre plasma convalescente (PC) *vs.* tratamento padrão em todas as causas de mortalidade (RR = 0,60; IC 95%: 0,33–1,10; $p = 0,10$, $I^2 = 0\%$; 2 ensaios; certeza muito baixa). Cinco ensaios mostraram resultados estatisticamente significativos, mas foram insuficientes para confirmar ou rejeitar efeitos das intervenções. Nenhum dos estudos restantes mostrou evidência de diferença para os resultados predefinidos da revisão. A ausência de dados relevantes impossibilitou a realização de outras metanálises, metanálises de rede ou metanálises de dados de pacientes individuais. Os autores concluíram que não existe tratamento baseado em evidências atualmente disponível para pacientes da COVID-19. Apesar disso, a DEXA pode reduzir a mortalidade por todas as causas e a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19; REM pode reduzir eventos adversos graves, mas os efeitos clínicos e a duração ideal do tratamento precisam de confirmação; pode se excluir a possibilidade da HCQ reduzir o risco de morte e eventos adversos graves em 20% ou mais; e que portanto, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados de maior qualidade e baixo risco de viés.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, o estudo atendeu 14 de 16 critérios. Não foram informadas as fontes de financiamentos dos estudos incluídos na revisão, e não houve menção sobre fonte de financiamento da revisão. Outras limitações apontadas pelos próprios autores foram a escassez de dados disponíveis atualmente, os estudos incluídos apresentaram riscos de erros sistemáticos e erros aleatórios. Os ECR de LOPI/R tiveram alto grau de heterogeneidade, e de maneira geral, os ECR apresentaram baixo grau de certeza, portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados.

ENXAGUANTES BUCAIS E SPRAY NASAL

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *REINO UNIDO*

Este estudo teve como objetivo avaliar os riscos e os benefícios dos enxaguantes bucais e sprays nasais antimicrobianos usados por profissionais de saúde para se protegerem ao tratar pacientes com infecção suspeita ou confirmada por COVID-19. O estudo se fundamentou na hipótese de que se a boca e o nariz dos profissionais de saúde forem irrigados com soluções antimicrobianas, o risco de infecção ativa transmitida de pacientes infectados para profissionais de saúde por meio de gotículas ou contato direto poderia ser reduzido. Porém, estas soluções podem estar associadas a danos relacionados à toxicidade ou a alterações na flora microbiana natural da boca ou nariz. As bases pesquisadas foram Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE; Ovid Embase e fontes adicionais para ensaios publicados e não publicados. Os tipos de estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), quase ECRs, ensaios controlados não randomizados, estudos de coorte prospectivos; estudos de coorte retrospectivos; estudos transversais; estudos controlados antes e depois. A intervenção consitiu no uso de enxaguante bucal antimicrobiano e/ou spray nasal (sozinho ou em combinação) em qualquer concentração, administrado aos profissionais de saúde, com ou sem a mesma intervenção sendo dada aos pacientes com COVID-19. Os resultados primários foram: 1) incidência de sintomas ou teste positivo para COVID-19 nos profissionais de saúde e 2) evento adverso significativo: anosmia (ou distúrbio do olfato). Os desfechos secundários foram: 3) conteúdo viral do aerossol, quando presente (se intervenção administrada aos pacientes); 4) outros eventos adversos: alterações no microbioma da cavidade oral, cavidade nasal, oro ou nasofaringe; 5) outros eventos adversos: alergia, irritação/queimação da mucosa nasal, oral ou orofaríngea (por exemplo, erosões, úlceras, sangramento), coloração de longo prazo de membranas mucosas ou dentes, ingestão acidental. Foram identificados três estudos em andamento (incluindo dois ECRs), que visam inscrever quase 700 participantes. As intervenções incluídas nestes ensaios são iodo povidona, óxido nítrico e spray oral de GLS-1200. Não foram identificados estudos para inclusão na revisão, apesar disso os autores consideraram que promissor que a questão colocada nesta revisão está sendo abordada por dois ECRs e um estudo não randomizado. Somente um dos estudos em andamento afirma especificamente que irá avaliar os eventos adversos e não está claro se isso incluirá mudanças no olfato ou para a microbiota oral e nasal, e suas consequências. Poucas intervenções têm tamanhos de efeito grandes, portanto, se forem demonstrados efeitos positivo do tratamento, estes poderão ser limitados, pois será um desfio pesar os benefícios versus danos se estes forem de frequência e gravidade incertas.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a feraamenta AMSTAR-2, os estudo contemplou 7 de 7 critérios aplicáveis. Como nenhum estudo atendeu aos critérios de inclusão não foi possível avaliar os parâmteros relacionados a extração dos dados em duplicata, a descrição detalhada dos estudos incluídos, aplicação de análises para avalair o risco de viés dos estudos incluídos, bem como as fontes de financialmentos e questões relacioanadas a metanálise. Parte dos autores informaram conflito de interesse.

ENXAGUATÓRIO BUCAL ANTIMICROBIANO E SPRAY NASAL

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *REINO UNIDO*

Nesta revisão sistemática, os autores objetivaram avaliar os benefícios e danos de enxaguatórios bucais antimicrobianos e sprays nasais administrados em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19, tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde que cuidam deles. Os autores realizaram uma busca sistemática no Registro Central de Ensaios Controlados, MEDLINE; Embase e outras fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Até o momento, nenhum artigo a respeito dessa temática foi publicado. Os autores encontraram 16 estudos em andamento (incluindo 14 ensaios clínicos randomizados), que visam inscrever quase 1250 participantes. As intervenções incluídas nestes ensaios são ArtemiC (artemisinina, curcumina, olíbano e vitamina C), Citrox (abioflavonóide), cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, dióxido de cloro, óleos essenciais, peróxido de hidrogênio, solução salina hipertônica, spray Kerecis (viruxido ômega 3- contendo óleo de nim e erva de São João), extrato de nim, solução de liberação de óxido nítrico, iodo povidona e solução salina com shampoo para bebês. Os autores concluíram que a não detecção de estudos nessa revisão não foi surpreendente, dado o surgimento relativamente recente da infecção por COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 05 de 16 critérios. Os demais critérios não puderam ser contemplados devido a ausência de estudos publicados sobre o tema.

FAMOTIDINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *EUA*

De acordo com os autores deste artigo, a famotidina, um antagonista específico dos receptores de histamina do tipo 2 (H2) que suprime a produção de ácido gástrico, foi proposta como um candidato atraente para o tratamento de pacientes com COVID-19, com base no papel potencial que a via da histamina pode desempenhar na modulação imunológica. Neste sentido, os pesquisadores compararam a incidência de desfechos relacionados à COVID-19 (morte ou necessidade de tratamentos intensivos- UTI) entre usuários de famotidina hospitalizados versus usuários de inibidores da bomba de prótons (IBP), usuários de hidroxicloroquina ou não usuários de famotidina, separadamente. Para tal, construíam um estudo de coorte retrospectivo usando dados dos registros eletrônicos de saúde de pacientes hospitalizados por COVID-19 com 18 anos ou mais. Grupos de exposição à famotidina, IBP e hidroxicloroquina foram definidos como os pacientes para os quais foram dispensados qualquer medicamento contendo um desses três medicamentos no dia da admissão. O grupo de não usuários de famotidina foi derivado da mesma população de origem, sem histórico de exposição a qualquer medicamento com famotidina como princípio ativo, antes ou no dia da admissão. Os desfechos de interesse foram óbito, identificado com base no status de alta do paciente nos registros de admissão, e óbito ou necessidade de serviços intensivos (desfecho combinado). Para cada grupo de comparação de estudo, os pesquisadores ajustaram um modelo de escore de propensão por meio de regressão logística regularizada em larga escala. Como resultados, os autores informaram que foram

identificados 2.193 usuários de IBP, 5.950 usuários de hidroxicloroquina, 1.816 usuários de famotidina e 26.820 não usuários de famotidina. Após a estratificação pelo escore de propensão, as razões de risco para morte foram as seguintes: famotidina *vs.* sem famotidina HR 1,03 (0,89–1,18); *vs.* IBP: HR 1,14 (0,94–1,39); *vs.* hidroxicloroquina: 1,03 (0,85–1,24). Resultados semelhantes foram observados para o risco de morte ou necessidade de serviços intensivos. Em conclusão, os autores descrevem que não encontraram evidências de um risco reduzido de óbito ou necessidade de serviços intensivos entre pacientes hospitalizados com COVID-19 que usaram famotidina, em comparação com aqueles que não usaram, ou em comparação com usuários de IBP ou hidroxicloroquina.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicado, uma vez que o acompanhamento dos pacientes foi completo. São limitações do estudo: os próprios autores reconhecem que, embora tenha sido empregada estratégias para lidar com fatores de confusão, é possível que ainda haja confusão residual devido a fatores não observados, como o uso de medicamentos antes da admissão, que pode ter influenciado os desfechos de interesse. Em adição, este estudo não considerou as doses e a duração da exposição para nenhum dos medicamentos avaliados, o que limita a generalização dos resultados para outras situações.

FAVIPIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *JAPÃO*

Nesse ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto, os autores avaliaram a eficácia do favipiravir (FAV) no tratamento da COVID-19. Um total de 69 pacientes foram recrutados em 25 hospitais japoneses. Estes pacientes foram randomizados para os grupos FAV precoce (medicado a partir do dia 1, n = 36) e FAV tardio (medicado no dia 6, n = 33). A administração de FAV foi realizada por via oral na concentração de 1.800 mg no primeiro dia, seguido por 800 mg duas vezes ao dia, para um total de até 19 doses durante 10 dias. Os dois grupos foram semelhantes quanto a características demográficas e clínicas, exceto em relação à proporção de homens-mulheres (FAV precoce: 52,3%; FAV tardio: 70,5%). Não houve diferença entre os dois grupos na depuração viral no dia 6 após o início dos tratamentos (FAV precoce: 66,7%; IC 95%: 51,4–81,2. *vs.* FAV tardio: 56,1%; IC 95%: 40,1–73,4. HR: 1,416; IC 95%: 0,764–2,623; p = 0,308). As proporções de pacientes com redução logarítmica de 50% na carga viral de SARS-CoV-2 no dia 6 foram de 94,4% e 78,8%, nos grupos de tratamentos precoce e tardio, respectivamente (OR: 4,750; IC 95%: 0,876–25,764). De 30 pacientes que tiveram febre (≥ 37,5ºC) no dia 1, o tempo médio para defervescência, definido pela temperatura mais alta de um determinado dia para temperatura abaixo de 37,5ºC, foi de 2,1 dias (IC 95%: 1,421–2,846) no grupo precoce e 3,2 dias (IC 95%: 2,390–3,918) no grupo tardio (HR: 1,880; IC 95%: 0,812–4,354). Foram relatados 144 eventos adversos relacionados ao tratamento com FAV, sendo a hiperuricemia o mais frequente (84,1%). Os autores concluíram que a administração de favipiravir não melhorou significativamente a depuração viral nos primeiros seis dias, mas houve uma tendência de eliminação viral em pacientes tratados de maneira precoce.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Processo aberto (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

GLICOCORTICÓIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

O objetivo deste estudo foi determinar se a terapia com glicocorticoides (GC) prolongaria a duração de contágio e depuração do RNA do SARS-CoV2. Foram incluídos 684 pacientes adultos com infecções por SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR. Todos os pacientes receberam tratamento padrão, incluindo terapia antiviral, de oxigênio e suporte sintomático. Dos 684 casos, 202 (29,5%) tiveram depuração de RNA viral em 14 dias após o início da doença e 210 (30,7%) entre 14 e 28 dias, e 272 (39,8%) em 28 dias. Os efeitos da terapia foram analisados conforme a gravidade, em leve, geral, grave e crítico de acordo com as Recomendações Chinesas para Diagnóstico e Tratamento do Novo Coronavírus. Dentre os pacientes classificados como leve e geral, 30 (6,1%) receberam tratamento com GC e 460 (93,1%) não receberam. Dentre os graves e críticos, 72 (40%) casos estavam no grupo GC e 108 (60%) casos no grupo não GC. A metilpredinisolona foi o GC mais utilizado na dose de 1–2 mg /(kg/dia) por 3 a 5 dias. A terapia com GC aumentou os dias de internação, mas não teve efeito no tempo de eliminação do vírus. Nos pacientes graves e críticos, a depuração do RNA viral foi de 26 dias (IQR 17–42 dias) no grupo GC e de 25,5 dias (IQR 13–39 dias) no grupo não GC. O tratamento com GC não afetou as contagens de linfócitos periféricos. Os autores concluíram que os resultados deste estudo demonstraram que a terapia com GC não altera a depuração viral e a contagem de linfócitos periféricos em pacientes com COVID-19, e que ensaios controlados randomizados bem delineados em grande escala, são necessários para confirmar os resultados encontrados neste estudo.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* o estudo atendeu 8 de 11 critérios. Os dados demográficos e comorbidades não foram discriminados entre os grupos que receberam enão recebram GC para permitir avaliar se os grupos eram similares, foi possível comparar apenas a gravidade do quadro clínico. Não foram mencionados fatores de confundimento, portanto, não foram feitas análises para reduzir ou anular estes possíveis efeitos.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESPANHA

Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado, os autores avaliaram a eficácia e segurança da profilaxia pré-exposição com hidroxicloroquina (HCQ) versus placebo em profissionais de saúde com alto risco de infecção por SARS-CoV-2 durante um período epidêmico. Para isso, 269 participantes sem infecção por SARS-CoV-2 ativa ou anterior (determinada por resultados negativos de testes moleculares e sorológicos) foram alocados nos braços de intervenção (400 mg de HCQ diariamente nos primeiros quatro dias consecutivos e, posteriormente, 400 mg semanais durante o período de estudos) e controle (o mesmo esquema de tratamento com comprimidos de placebo). Durante o primeiro mês de acompanhamento, a incidência geral acumulada de COVID-19 entre os participantes do estudo foi de 0,8%. Assim, apenas um participante em cada grupo foi diagnosticado com COVID-19 após 30 dias de estudo. Deste modo, a proporção de fatores de risco coletados e condições clínicas e analíticas para o desenvolvimento de COVID-19 não pôde ser calculada devido a baixa incidência de COVID-19. Um total de 95 participantes experimentou pelo menos um evento adverso durante o primeiro mês de acompanhamento. A proporção de participantes com pelo menos um evento adverso foi semelhante em ambos os grupos: oitenta e um eventos (33,0% no grupo HCQ e 26,0% no grupo placebo, p = 0,207) foram considerados relacionados com a intervenção (HCQ ou placebo). No entanto, nenhum evento adverso grave foi relatado. Os autores relatam quatro eventos adversos, que foram classificados como moderados: adenocarcinoma de próstata no grupo HCQ e infecção dentária, crise hipertensiva e mialgia no grupo placebo. Cinco participantes interromperam a profilaxia devido a eventos adversos no grupo HCQ e um no grupo placebo. Os autores concluíram que a administração de HCQ durante um mês foi segura, porém foi inconclusivo se a COVID-19 poderia ser evitada com HCQ administrada de forma profilática.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés (risco de viés incerto). Estudo ainda não avaliado por pares.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *EUA/CANADÁ*

Neste estudo, os pesquisadores investigaram se a hidroxicloroquina (HCQ) poderia prevenir a infecção por SARS CoV-2 em profissionais de saúde com alto risco de exposição ao vírus. Para tal, conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 1.483 profissionais de saúde com exposição contínua a pessoas com COVID-19, incluindo aqueles que trabalham em departamentos de emergência, UTI, enfermarias, etc. Os participantes nos Estados Unidos e na província canadense de Manitoba foram randomizados para receber 400 mg de HCQ, uma vez por semana ou duas vezes por semana, por 12 semanas. O desfecho primário avaliado foi o tempo de sobrevivência livre de COVID-19 confirmada, ou de provável doença compatível com COVID-19. Os pesquisadores informaram que, dos 1.483 participantes, 494 foram randomizados para receber HCQ uma vez por semana, 495 receberam HCQ duas vezes por semana, e 494 receberam placebo. A idade mediana dos participantes foi de 41 anos (intervalo interquartil [IQR], 34 a 49), e 51% (760 de 1483) eram mulheres. No geral, 66% não relataram nenhuma condição médica crônica (982 de 1483), enquanto 14% (205 de 1483) relataram hipertensão e 10% asma (150 de 1483). A incidência de COVID-19 (doença compatível sintomática ou confirmada em laboratório) foi de 0,27 eventos por pessoa-ano com administrações uma vez por semana, e de 0,28 eventos por pessoa-ano com HCQ administrada duas vezes por semana, em comparação com 0,38 eventos por pessoa-ano no grupo que recebeu placebo. Para profilaxia com HCQ uma vez por semana, a razão de risco foi de 0,72 (IC 95% 0,44 a 1,16; $p = 0,18$), e para duas vezes por semana foi de 0,74 (IC 95% 0,46 a 1,19; $p = 0,22$) em comparação com o placebo. As concentrações medianas de HCQ no sangue total foram de 98 ng/mL (IQR, 82–120) com administração uma vez por semana, e de 200 ng/mL (IQR, 159–258) com administração duas vezes por semana. As concentrações de HCQ não diferiram entre os participantes que desenvolveram COVID-19 (154 ng/mL) e os participantes sem COVID-19 (133 ng/mL; $p = 0,08$). Como conclusão, os autores informaram que, neste ensaio clínico de avaliação da efetividade da HCQ como profilaxia pré-exposição para COVID-19 em profissionais de saúde de alto risco, não foi observada redução estatisticamente significativa na incidência de COVID-19 naqueles que receberam 400mg de HCQ semanalmente ou duas vezes por semana, quando comparado ao placebo. Os autores alegam que as razões para nenhum efeito ter sido observado podem ser devido às concentrações de HCQ terem sido muito baixas, ou porque a HCQ é realmente ineficaz contra a COVID-19 *in vivo*.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: recipientes de medicações numerados de forma sequencial com aparência idêntica (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: informação insuficientes sobre as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: a avaliação do desfecho incluiu pacientes com doença sintomática compatível com COVID-19, devido à falta de testes RT-PCR para diagnosticar todos os pacientes; houve autorrelato semanal dos desfechos pelos participantes, sujeito a viés de memória; há a possibilidade de concentrações insuficientes de HCQ terem infuenciado os defechos; por fim, o estudo incluiu menos pacientes do que o previsto, podendo não ter atingido poder estatístico suficiente (alto risco de viés).

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *EUA*

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo foi examinar se os pacientes com condições reumatológicas, que recebem terapia crônica com hidroxicloroquina (HCQ), têm menos risco de desenvolver infecção por SARS-CoV-2 do que aqueles que não receberam HCQ. Para tal, os pesquisadores avaliaram os dados clínicos de todos os veteranos dos EUA com 18 anos ou mais, com artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico ou condições reumatológicas associadas, que estavam vivos em 1º de março de 2020. Um escore de propensão foi calculado para cada paciente, e cada paciente que estava recebendo HCQ foi pareado com dois pacientes que não estavam recebendo HCQ (controles). O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR entre aqueles que receberam HCQ crônica versus os pacientes com propensão compatível que não receberam HCQ crônica, entre 1º de março e 30 de junho de 2020. Os desfechos secundários foram internação hospitalar associada a infecção por SARS CoV-2; necessidade de terapia intensiva associada à infecção por SARS-CoV-2; mortalidade associada à infecção por SARS-CoV-2; e taxas gerais de admissão hospitalar e mortalidade por todas as causas. A análise de regressão logística multivariada foi feita para determinar as variáveis ??independentes para o desenvolvimento da infecção por SARS-CoV-2 ativa. Como resultados, os pesquisadores informaram que, entre 1º de março e 30 de junho de 2020, 10.703 pacientes que receberam HCQ e 21.406 pacientes que não receberam HCQ foram incluídos na análise primária. Foi observado que a incidência de infecções ativas por SARS CoV-2 durante o período do estudo não diferiu entre os pacientes que receberam HCQ e os pacientes que não receberam HCQ (31 [0,3%] de 10.703 *vs.* 78 [0,4%] de 21.406; *odds ratio*

0,79, IC 95% 0,52–1,20, *p* = 0,27). Não houve diferenças significativas nos desfechos secundários entre os pacientes dos dois grupos que desenvolveram infecção ativa por SARS CoV-2. Para todos os pacientes do estudo, a mortalidade geral foi menor no grupo da HCQ do que no grupo de pacientes que não recebeu HCQ (*odds ratio* 0,70, IC 95% 0,55–0,89, *p* = 0,0031). Na análise de regressão logística multivariada, a administração de HCQ não foi associada ao desenvolvimento de infecção por SARS-CoV-2 ativa (*odds ratio* 0,79, IC 95% 0,51–1,42). Diante dos achados, os autores concluíram que a hidroxicloroquina não foi associada a um efeito preventivo contra a infecção por SARS-CoV-2 em um grande grupo de pacientes com doenças reumatológicas, sugerindo que este medicamento pode não ser um agente eficaz na batalha contra o SARS-CoV-2.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a exposição (uso de HCQ) foi medida por meio das prescrições preenchidas, o que não garante obrigatoriamente o uso do medicamento pelos participantes durante o período avaliado; trata-se de um estudo retrospectivo observacional não randomizado, que utilizou informações de um banco de dados clínico administrativo, e que carrega consigo a possibilidade de que alguns fatores de confusão não tenham sido considerados nas análises; por fim, não fica claro se estratégia para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO IN SILICO \ GRÉCIA

O objetivo deste artigo foi revisar a literatura relevante para a hidroxicloroquina (HCQ) com foco no tratamento da COVID-19, investigar a eficácia e segurança dos esquemas de dosagem da HCQ para o tratamento da COVID-19 atualmente aplicados, e propor esquemas de dosagem otimizadas. Foram aplicadas técnicas de modelagem, que combinaram dados de estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos. Os esquemas de dosagem mais comumente aplicados foram explorados para pacientes com diferentes pesos e diferentes níveis de comprometimento para avaliar a depuração da HCQ. A HCQ se liga aos tecidos, assim o acúmulo significativo da droga e baixa depuração são responsáveis pelo aparecimento tardio dos efeitos clínicos e de efeitos adversos. Foram encontrados 8 estudos farmacocinéticos populacionais, a maioria incluiu pacientes com doença grave, a HCQ foi administrada junto com imunossupressores, que podem alterar sua farmacocinética. Um modelo desenvolvido por Lim *et al* em que a HCQ foi administrada isoladamente e com inúmeras medições de concentração do medicamento foi usado para as simulações deste estudo, para pacientes com peso de 50 kg, 70kg e 90 kg. Altas doses iniciais seguidas por doses baixas e esparsas podem oferecer benefícios significativos aos pacientes, ao diminuir a carga viral sem atingir níveis considerados produtores de efeitos adversos. Com base nas simulações a dose mais adequada para um paciente de 50 ou 70 kg, com 30% de depuração prejudicada, seria 800 mg uma vez ao dia no dia 1, seguido por 200 mg duas vezes ao dia durante 7 dias; ou 400 mg no diagnóstico, 400 mg 12 h mais tarde, seguido de 200 mg duas vezes ao dia por 5 dias. Para um paciente de 90 kg, 400 mg duas vezes ao dia para 2

doses, seguidas 12 h depois por 400 mg uma vez por dia por 5–10 dias parecem ser o esquema mais adequado. Neste raciocínio, para um paciente de 70kg com 50% de depuração prejudicada, uma dose de 200 mg por dia por 10 dias parece uma opção segura, embora não deva ser eficaz o suficiente para diminuir significativamente a taxa viral durante os primeiros dias de tratamento. Os autores concluíram que baseado nos resultados das simulações realizadas e no conhecimento atualmente publicado sobre HCQ no tratamento da COVID-19, o estudo forneceu evidências de que uma alta dose de carga seguida de doses esparsas pode oferecer benefícios significativos aos pacientes.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de estudos in sílico. O artigo explorou a segurança e eficácia da HCQ utilizando modelo farmacocinético bicompartimental, após testar vários modelos que poderiam ser aplicados na simulação. Diferentes graus de comprometimento de depuração da HCQ foram incluídos no modelo e doses diferentes foram propostas para reduzir os efeitos adversos do tratamento. Apesar da proposta ter apresentado bons resultados em termos de segurança, é importante ter cautela na interpretação dos achados, por se tratar de simulação e não de emprego da droga em pacientes reais da COVID-19. Os próprios autores mencionaram que a depuração depende de inúmeros fatores, tais como idade, insuficiência renal e hepática, problemas cardíacos prévios, outras medicações concomitantes e até oxigenação por membrana extracorpórea.

HIDROXICLOROQUINA E INTERFERON

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS*

Nessa revisão, os autores avaliaram os principais estudos com uso de hidroxicloroquina (HCQ), de maneira profilática, e de interferon tipo I no tratamento de pacientes com COVID-19. Os estudos observacionais e retrospectivos com HCQ de maneira profilática contra a COVID-19 apresentaram resultados inconclusivos. Os dados de dois ensaios clínicos randomizados demonstraram resultados benéficos sobre o uso de HCQ na profilaxia pós-exposição à SARS-CoV-2. Esses resultados são significativos, uma vez que não há vacina ou medicamento disponível para COVID-19. A respeito do uso de interferon tipo I no tratamento de pacientes com COVID-19, os autores encontraram três estudos que demonstraram que o uso dessa tecnologia é eficiente no tratamento de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Os autores concluíram que os estudos clínicos disponíveis sugerem que a HCQ oferece algum benefício na profilaxia pós-exposição. Os dados também indicam que interferon tipo I é seguro e eficaz no tratamento de COVID-19.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Trata-se de uma breve revisão sobre o uso profilático de hidroxicloroquina e interferon no tratamento de pacientes com COVID-19. Percebe-se que o artigo é bem estruturado e detalhado, no entanto os autores não mencionam como foram as estratégias de busca e os critérios de inclusão dos estudos selecionados.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, ESTEROIDES

COORTE PROSPECTIVA \ MÉXICO

Neste coorte prospectiva e multicêntrica, os autores visaram esclarecer a incidência de lesão miocárdica em pacientes diagnosticados com COVID-19 e saber sua relação entre as complicações hospitalares e mortalidade. Os 254 pacientes hospitalizados incluídos no estudo foram separados em dois grupos: com lesão miocárdica (n = 73) e sem lesão miocárdica (n = 181). Os pacientes com lesão miocárdica tinham idade média de 54,3 (± 10,7) anos e eram em sua maioria do sexo masculino (64,5%). Já os pacientes sem lesão miocárdica tinham 53,6 (± 13,1) anos e 66,2% eram homens. O índice de massa corporal diferiu entre os dois grupos, com os pacientes com lesões miocárdicas apresentando os maiores valores (p = 0,014). As comorbidades mais frequentes em ambos os grupos foram sobrepeso e hipertensão, sendo mais prevalentes no grupo com lesão miocárdica. Os dois grupos também diferiram em relação ao tratamento recebido para COVID-19. Os pacientes com lesão miocárdica receberam hidroxicloroquina (HCQ) mais azitromicina (AZT) (68,5%), altas doses de esteroides (67,1%) e tromboembolismo venoso (68,5%), enquanto os pacientes sem lesão miocárdica foram tratados com menor frequência com esses medicamentos (49,1%, 30,9% e 46,9%, respectivamente). Quarenta e seis pacientes (63%) no grupo com lesão miocárdica vieram à óbito. No grupo sem lesão miocárdica foram 43 (23,7%). A análise de regressão de Cox demonstrou que a obesidade (OR 1,290, IC 95%: 0,115–0,730; p = 0,009) e síndrome do desconforto respiratório agudo (OR 3,001, IC95%: 1,008–10,165; p = 0,040) estavam associados com a lesão miocárdica e a mortalidade. Já o tratamento com HCQ/AZT (OR 0,357, IC 95%: 0,133–0,955; p = 0,040) e sexo masculino (OR 0,545, IC 95%: 0,159–0,833; p = 0,017), foram relacionados com menor risco de morte. Os autores concluíram que lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 está associada com aumento de complicações sistêmicas e mortalidade. E que ensaios randomizados são necessários para investigar modalidades de tratamento para reduzir a incidência e mortalidade associada a lesão miocárdica aguda relacionada à COVID-19.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes desse tipo de estudo, os autores não identificaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ IRÃ

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia da imunoglobulina intravenosa (IVIg) em pacientes com infecção grave por COVID-19. O protocolo foi registrado na base de dados iraniana de ensaios clínicos, sob n.º IRCT20200501047259N1. Assim, 59 pacientes com infecção COVID-19 grave que não responderam aos tratamentos iniciais foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu IVIg (humano) - quatro frascos

diariamente por três dias (além do tratamento inicial), enquanto o outro grupo recebeu um placebo. Os resultados demográficos, clínicos e de testes laboratoriais selecionados dos pacientes, bem como a ocorrência de mortalidade intra-hospitalar, foram registrados. Entre o total de indivíduos incluídos, 30 pacientes receberam IVIg e 29 pacientes receberam um placebo. Dados demográficos, características clínicas e testes laboratoriais não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. A taxa de mortalidade hospitalar foi significativamente menor no grupo IVIg em comparação com o grupo controle (6 [20,0%] *vs.* 14 [48,3%], respectivamente; $p = 0,022$). A análise de regressão multivariada demonstrou que a administração de IVIg teve um impacto significativo na taxa de mortalidade (aOR = 0,003 [IC 95%: 0,001–0,815]; $p = 0,042$). Os autores concluem que a administração de IVIg em pacientes com infecção grave por COVID-19 que não responderam ao tratamento inicial pode melhorar sua evolução clínica e reduzir significativamente a taxa de mortalidade. No entanto, são necessários mais estudos multicêntricos com amostras maiores para confirmar a adequação desse medicamento como tratamento padrão.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: trata-se de um estudo piloto, com pequeno tamanho amostral (baixo risco de viés). Estudo ainda não avaliado por pares.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Nesta coorte prospectiva os autores buscaram estudar a associação entre os tratamentos com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (ARB) e os principais resultados adversos durante a hospitalização em pacientes com COVID-19. Foram estudados 545 pacientes hipertensos, dos quais 392 faziam uso de IECA/BRA, admitidos em um único hospital em Ciudad Real, Espanha, devido a COVID-19 com qualquer envolvimento respiratório. Foi analisada a incidência de evento combinado (óbito ou suporte ventilatório mecânico) durante a internação, bem como o tempo para eventos independentes.

Assim, 188 (34,5%) pacientes apresentaram o desfecho combinado. Além disso, 182 (33,4%) pacientes morreram e 21 (3,9%) necessitaram de suporte ventilatório mecânico. Pacientes com tratamento prévio com IECA ou BRA apresentaram incidência semelhante do desfecho combinado durante a internação (31,6% *vs.* 41,8%; *p* = 0,08), com menor mortalidade por todas as causas (30,4% *vs.* 41,2%; *p* = 0,03) em comparação com aqueles sem tratamento prévio. O uso de IECA ou BRA não foi independentemente associado a menor incidência do desfecho combinado (OR ajustado: 0,675; IC 95%: 0,298–1,528; *p* = 0,146), mas foi associado a mortalidade mais baixa (OR ajustado: 0,550; IC 95%: 0,304–0,930; *p* = 0,047). Os autores concluem que o uso de IECA ou BRA foi associado à menor incidência de óbito por todas as causas durante a internação em pacientes hipertensos internados com infecção respiratória por COVID-19.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* 8 de 11 critérios foram contemplados. As limitações observadas foram: o uso de IECA/BRA foi considerado pela prescrição prévia, de tal forma que os autores não podem assegurar se os participantes estavam fazendo o uso da medicação, fatores de confusão não foram considerados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. Além disso, o tratamento para a COVID-19 diferiu significativamente entre os grupos, sobretudo no que concerne ao suporte respiratório oferecido e terapias antivirais, o que poderia influenciar o resultado observado.

LEFLUNOMIDA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

A leflunomida é um fármaco inibidor da enzima diidroorotato desidrogenase, que possui atividade antiproliferativa e uso aprovado para casos de artrites reumatoide e psoriáticas ativas. Neste artigo, os autores apresentaram os resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da leflunomida no tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Para tal, 50 pacientes com resultados positivos prolongados nos exames de RT-PCR foram aleatoriamente designados para receber leflunomida (50 mg a cada 12h, três vezes consecutivas, por via oral; seguidos de 20 mg, uma vez ao dia, por 8 dias), associado ao interferon alfa 2a nebulizado (IFN α-2a, 3 milhões de UI por vez, duas vezes ao dia, por 10 dias), ou nebulização de IFN α-2a isolado, por 10 dias. O desfecho primário avaliado foi o tempo para eliminação viral. Dos 50 pacientes randomizados, 26 foram atribuídos ao grupo leflunomida e 24 foram atribuídos ao grupo de interferon isolado. Como resultados, os autores informaram que não houve diferenças significativas na idade [56,0 (43,0–67,3) *vs.* 55,5 (47,8–66,5), *p* = 0,836] ou sexo [13:11 *vs.* 9:15 (M:F), *p* = 0,274] entre o grupo tratado com leflunomida + interferon e o grupo controle (interferon isolado). Além disso, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao aparecimento da maioria dos primeiros sintomas, à gravidade da doença na primeira admissão, comorbidades, uso de medicamentos antivirais, duração da eliminação viral pós-sintomática ou na duração do início da doença até a inscrição [44,5 dias (30,0–47,8) *vs.* 44,0 dias

(36,3–52,0), *p* = 0,536]. Os autores destacaram que o tratamento com leflunomida não foi associado a uma diferença na duração da eliminação viral, quando comparado ao grupo controle (razão de risco para RT-PCR negativo, 0,70; IC 95%, 0,391–1,256; *p* = 0,186). Além disso, os pacientes que receberam leflunomida não tiveram um tempo de internação substancialmente mais curto do que os pacientes tratados apenas com interferon, com durações medianas (IQRs) de 29,0 (19,3–47,3) dias e 33,0 (29,3–42,8) dias, respectivamente, *p* = 0,170. Dois pacientes tratados com leflunomida não conseguiram completar o curso de administração de 10 dias devido a eventos adversos. Os autores concluíram que, em pacientes com COVID-19 com positividade prolongada nos exames de RT-PCR, nenhum benefício em termos de duração da eliminação viral ou permanência em hospital foi observado com o tratamento combinado de leflunomida e IFN α-2a quando comparados ao tratamento com IFN α-2a sozinho. Por fim, informam que, com uma amostra maior e um desenho duplo-cego e controlado, estudos futuros podem ajudar a esclarecer a eficácia antiviral e a segurança da leflunomida no tratamento da COVID-19.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: razões para perda de dados de 2 pacientes no braço da leflunomida podem estar relacionada ao desfecho investigado (alto risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo, como o tamanho limitado da amostra, a natureza não cega do estudo e a falta de um grupo placebo; a eficácia da leflunomida não foi avaliada em pacientes em fase aguda da doença, mas sim em pacientes em convalescença, o que pode causar um viés na avaliação da eficácia potencial da leflunomida (alto risco de viés).

METILPREDNISOLONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

Neste artigo, os autores conduziram um ensaio clínico randomizado, cego, paralelo e controlado, no intuito de avaliar se a administração de metilprednisolona pode reduzir a inflamação do sistema respiratório de pacientes graves hospitalizados com COVID-19, na fase pulmonar inicial da doença. Os pesquisadores acreditam que a administração deste glicocorticoides no estágio de hiperinflamação provavelmente trará benefícios em relação à sobrevida de pacientes com COVID-19, devido à supressão

da tempestade de citocinas. Portanto, neste estudo, foram investigados os efeitos da pulsoterapia com metilprednisolona no tratamento, sintomas clínicos e sinais laboratoriais de pacientes com COVID-19 grave hospitalizados. Para tal, os pesquisadores alocaram 68 pacientes aleatoriamente em uma proporção de 1:1, pelo método de randomização em bloco, para receberem tratamento padrão com pulso de metilprednisolona (injeção intravenosa, 250 mg/dia, por 3 dias) (n = 34), ou tratamento padrão sozinho (n = 34). O tratamento padrão incluía a administração de sulfato de hidroxicloroquina, lopinavir e naproxeno. O desfecho do estudo foi o tempo de melhora clínica ou morte (o que ocorresse primeiro). A análise primária e de segurança foi feita na população com intenção de tratar (ITT). Como resutados, os pesquisadores informaram que, no grupo controle (tratamento padrão isolado), seis pacientes receberam corticosteroides, de acordo com orientação médica, durante o tratamento e foram excluídos da população ITT. Os pacientes que apresentaram melhora clínica foram mais numerosos no grupo tratado com metilprednisolona, quando comparados ao grupo que recebeu apenas tratamento padrão (94,1% *vs.* 57,1%), e a taxa de mortalidade foi numericamente menor no grupo metilprednisolona (5,9% *vs.* 42,9%; p < 0,001). Os autores demonstraram que os pacientes no grupo de intervenção com metilprednisolona tiveram um tempo de sobrevida significativamente maior em comparação com os pacientes no grupo de tratamento padrão [teste de log rank: p < 0,001; Razão de risco: 0,293; IC 95%: 0,154–0,555]. Um total de dois pacientes em cada grupo (5,8% e 7,1%, respectivamente) apresentaram eventos adversos graves entre o início do tratamento e o final do estudo. Como conclusão, os autores informaram que este estudo mostrou que a pulsoterapia com metilprednisolona no início da fase pulmonar da COVID-19 diminuiu a taxa de mortalidade e melhorou a função pulmonar, a saturação de oxigênio e os marcadores inflamatórios em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória,(risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo cego apenas para pacientes; investigadores e profissionais de saúde não foram cegados, portanto, cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; de acordo com os próprios autores, não foi possível coletar dados de carga viral para avaliar os efeitos da metilprednisolona sobre as alterações da carga viral entre a consulta inicial e o tempo de alta dos pacientes. Ademais, trata-se de um estudo com desenho simples-cego, com tamanho de amostra limitado, e com falta de seguimento a longo prazo, para identificar eventos adversos tardios, como osteonecrose do quadril, ou reativação de tuberculose. Por fim, os autores reconhecem que mais estudos precisam ser realizados. (alto risco de viés).

N-ACETILCISTEÍNA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, unicêntrico, realizado no Serviço de Emergência do Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil com o objetivo de avaliar se altas dose de N-acetilcisteína (NAC) pode evitar insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19. O estudo está registrado na plataforma brasileira de ensaios clínicos (REBEC) sob n.º U1111-1250-356. Assim, foram inscritos 135 pacientes com COVID-19, com saturação de oxihemoglobina inferior a 94% ou frequência respiratória superior a 24 respirações/min. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber NAC 21 g (aproximadamente 300 mg/kg) por 20 horas, ou dextrose 5%. O desfecho primário foi a necessidade de ventilação mecânica. Os desfechos secundários foram tempo de ventilação mecânica, admissão na UTI, tempo na UTI e mortalidade. Os autores reportam que as características basais foram muito semelhantes nos dois grupos, sem diferença significativa na idade, sexo, comorbidades, medicamentos tomados e gravidade da doença. Além disso, os grupos foram semelhantes em exames laboratoriais e achados de tomografia computadorizada de tórax. Dezesseis pacientes (23,9%) do grupo placebo foram submetidos à intubação endotraqueal e ventilação mecânica, em comparação a 14 pacientes (20,6%) do grupo NAC (p = 0,675). A mortalidade não diferiu entre os grupos, sendo que morreram 10 pacientes no grupo placebo (14,7%) e 9 no NAC (13,4%). Ao final do estudo, seis

pacientes ainda se encontravam na UTI, três em cada grupo. A necessidade de internação na UTI foi de 42,3% no placebo e 47,1% no NAC, valores não estatisticamente significantes. Os pacientes que receberam placebo permaneceram na UTI por 8 (4–15) dias, enquanto os pacientes que receberam NAC permaneceram por 9 (5–14) dias. Não foi observada diferença no tempo de internação entre os dois grupos. Assim, os autores concluem que a administração de NAC em altas doses não afetou a evolução da COVID-19 grave.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Os autores mencionam que se trata de um estudo cego, porém a informação é insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

PENTOXIFILINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *MÉXICO E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo desta revisão foi resumir os mecanismos pelos quais a pentoxifilina (PTX) pode auxiliar no tratamento da COVID-19, bem como prevenir suas complicações fatais. A pentoxifilina (PTX) foi proposta por vários autores como um potencial aliado terapêutico no tratamento da COVID-19, por ter demonstrado efeitos antivirais, anti-inflamatórios e hemodinâmicos. Os efeitos anti-inflamatórios estão centrados na regulação negativa de citocinas, e do fator de necrose tumoral. Oito estudos foram incluídos na revisão, todos foram favoráveis ao uso do PTX no tratamento da COVID-19, de acordo com os resultados da revisão a PTX demonstrou propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas, imunomoduladoras, hemodinâmicas e antivirais, o que o torna um candidato valioso para ser considerados como tratamento alternativo ou complementar para pacientes com sintomas moderados a graves da COVID-19. Os autores concluíram que os benefícios que o PTX pode trazer supera os riscos e que são necessários novos estudos experimentais para melhor caracterizar seus efeitos em pacientes com COVID-19.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2 o estudo atendeu 1 de 13 critérios. A pergunta de pesquisa não foi apresentada no formato (PICO), não ficou claro se os métodos de revisão foram estabelecidos a priori, não foram apresentados os critérios de delineamento para inclusão dos estudos, apenas duas bases foram pesquisadas. As informações sobre extração e busca em duplicada estavam ausentes, a revisão não apresentou a lista de estudos excluídos com as razões para a exclusão, os estudos incluídos não foram descritos com suficiente detalhamento, os risco de viés dos estudos não foi discutido ou apresentado, assim como a fonte de financiamento dos estudos selecionados. Como não foi realizada metanálise, três critérios não puderam ser avaliados. Cabe ressaltar que este estudo é uma pré-impressão, portanto, ainda não foi aceito para publicação em revista revisada por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHILE*

Trata-se de um ensaio clínico aberto, unicêntrico e randomizado, realizado em um centro acadêmico em Santiago, Chile, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da terapia precoce com plasma convalescente (PC) na progressão da COVID-19. Este ensaio está registrado na clinicaltrials.gov sob n.º NCT04375098. Foram incluídos pacientes hospitalizados nos primeiros 7 dias do início dos sintomas da COVID-19, apresentando fatores de risco para progressão da doença e que não estavam em ventilação mecânica. A intervenção consistiu em PC imediata (grupo de plasma inicial) versus nenhum PC, a menos que desenvolvesse critérios pré-especificados de piora clínica (grupo de plasma tardio). O tratamento padrão adicional foi permitido em ambos os braços. O desfecho primário foi um composto de ventilação mecânica, hospitalização por > 14 dias ou morte. Os principais desfechos secundários incluíram: tempo até a insuficiência respiratória, dias de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar, mortalidade em 30 dias e taxa de eliminação de RT-PCR de SARS-CoV-2. Assim, de 58 pacientes randomizados (idade média, 65,8 anos, 50% do sexo masculino), 57 (98,3%) completaram o estudo. Um total de 13 (43,3%) participantes do grupo tardio receberam plasma com base no agravamento clínico. Não foi observado nenhum benefício no desfecho primário (32,1% *vs.* 33,3%, OR 0,95, IC 95% 0,32–2,84, $p > 0,99$) no grupo de CP precoce versus tardio. A taxa de mortalidade hospitalar foi de 17,9% *vs.* 6,7% (OR 3,04, IC 95% 0,54–17,2, $p = 0,25$), ventilação mecânica 17,9% *vs.* 6,7% (OR 3,04, IC 95% 0,54–17,2, $p = 0,25$), e hospitalização prolongada 21,4% *vs.* 30% (OR 0,64, IC 95%, 0,19-2,1, $p = 0,55$) no grupo CP precoce versus tardio, respectivamente. A taxa de eliminação viral no dia 3 (26% *vs.* 8%, $p = 0,20$) e no dia 7 (38% *vs.* 19%, $p = 0,37$) não diferiu entre os grupos. Dois pacientes apresentaram eventos adversos graves dentro de 6 ou menos horas após a transfusão de plasma. Os autores concluem que a administração imediata de plasma convalescente nos estágios iniciais da COVID-19, em comparação ao seu uso apenas em caso de piora clínica do paciente, não conferiu benefícios em mortalidade, tempo de internação ou necessidade de ventilação mecânica.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA	De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: randomização em blocos realizada por sistema eletrônico (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central; (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego para pacientes, investigadores e profissionais de saúde (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: não foi possível determinar a concentração de anticorpos neutralizantes entre os plasmas selecionados para transfusão, além disso, apesar de outros tratamentos terem sido oferecidos de maneira balanceada entre os grupos, os autores não descartam a possibilidade do uso de corticosteroides ter afetado o curso clínico, com consequências sobre os desfechos avaliados (alto risco de viés).

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS*

Nesse ensaio clínico não randomizado, aberto e de braço único os autores avaliaram a eficácia e segurança da terapia com plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19. O curso da doença foi avaliado em 38 pacientes, sendo 16 em estado grave e 22 em estado crítico. Não houve diferença entre os grupos quanto aos dados demográficos, comorbidades e uso de medicamentos em casa. Já o uso de vasopressores, hidroxicloroquina e antibióticos diferiram entre os grupos, sendo mais utilizados por pacientes em estado crítico. Um paciente no grupo de doença grave experimentou uma reação transfusional transitória (febre e hematúria) dentro de 2 horas após a infusão de plasma. Nenhum outro efeito adverso relacionado à terapia com plasma convalescente foi observado. Dos 38 pacientes incluídos, 24 (63%) se recuperaram e tiveram alta hospitalar, e 14 (37%) morreram. Pacientes que morreram incluíram dois no grupo de doenças graves e 12 no grupo de doenças críticas. A diferença na mortalidade (13% grave *vs.* 55% crítico) foi estatisticamente significativa (p = 0,02). No geral, os pacientes que sobreviveram (n = 24) independentemente da gravidade da doença no momento da infusão, recebeu plasma convalescente no início do curso da doença (média de 15,3 dias, Desvio Padrão 6,9) e internação (8,4 dias, DP 6,8) em comparação com aqueles que morreram (n = 14) com durações médias de 24,5 (DP 9,6) e 16,6 dias (DP 9,5), respectivamente. Os autores concluíram que para pacientes com COVID-19 grave ou crítica, plasma convalescente de pacientes COVID-19 recuperados é seguro e tem potencial para impactar positivamente nos resultados clínicos, incluindo recuperação e sobrevivência, se administrados no início do curso da doença.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 8 de 9 critérios foram atendidos. As principais limitações do estudo são a ausência de um grupo controle, estudo aberto e o pequeno tamanho amostral. Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ *CATAR*

Trata-se de uma coorte retrospectiva que teve como objetivo avaliar os benefícios clínicos do tratamento com plasma convalescente, além do tratamento padrão, em pacientes hospitalizados em UTI, com COVID-19 grave. A gravidade da COVID-19 foi definida pela presença de um ou mais desses parâmetros: frequência respiratória > 30/min, SaO_2 ≤ 90% em ar ambiente, PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mmHg, hipotensão ou qualquer falha de órgão. Os pesquisadores compararam os dados clínicos de pacientes críticos com COVID-19 que receberam tratamento padrão (Grupo TP, n = 40) e aqueles que, além disso, receberam plasma convalescente (Grupo PC, n = 40). O tratamento padrão envolveu terapia de suporte e antiviral com hidroxicloroquina, azitromicina e/ou lopinavir-ritonavir. Tocilizumabe foi adicionado para aqueles com evidência de inflamação sistêmica significativa e metilprednisolona para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). O desfecho primário avaliado foi a melhora do estado respiratório, definido como melhora em duas categorias numa escala ordinal de seis níveis (onde: 1- hospitalização sem necessidade de oxigenoterapia, e 6- óbito). Como resultados, os autores descreveram que a mediana da idade dos pacientes foi de 53,5 anos [intervalo interquartil (IQR) 42–60,5], e a maioria necessitou de ventilação invasiva (69 pacientes, 86,2%). O plasma foi coletado de doadores após uma média de 37 dias (IQR 31–46) do primeiro resultado positivo no exame de RT-PCR para o SARS-CoV-2, e 26 dias (IQR 21–32) após a eliminação viral documentada; e foi administrado após uma média de 10 dias (IQR 9–10) do início dos sintomas, e 2,5 dias (IQR 2–4) da admissão em UTI. O desfecho primário de melhora no status do suporte respiratório em 28 dias foi alcançado em 26 (65%) no Grupo TP e 31 (77,5%) no Grupo PC (p = 0,32). A mortalidade por todas as causas em 28 dias (12,5% versus 2,5%, p = 0,22) e depuração viral (65% versus 55%, p = 0,49) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. O plasma convalescente não foi significativamente associado com o desfecho primário (razão de risco ajustada 0,87; IC 95% 0,51–1,49, p = 0,62). Os eventos adversos foram equilibrados entre os dois grupos de estudo. Como conclusão, os autores informaram que a terapia com plasma convalescente não foi associada ao benefício clínico em termos de melhora no estado de suporte respiratório em 28 dias, em pacientes com COVID-19 grave. Segundo os autores, não está claro se a administração de plasma convalescente em um estágio anterior pode prevenir a progressão clínica da COVID-19 e resultar em melhores resultados clínicos. Por fim, defendem que ensaios clínicos randomizados são urgentemente necessários para responder a essas questões.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicado, uma vez que o acompanhamento dos pacientes foi completo. São limitações do estudo: embora tenha sido descrito o uso de modelo multivariado para minimizar o risco de confusão, o número de variáveis incluídos neste modelo foi limitado a 4. Dessa forma, existe a possiblidade de que riscos residuais de confusão não tenham sido considerados. O racional para definição do tamanho amostral não está claro, e o próprios autores reconhecem que o número de participantes descritos foi arbitrariamente definido.

TERAPIAS IMUNOMODULADORAS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de caracterizar o estado atual dos ensaios de imunoterapia na COVID-19 e focar nas cardiotoxicidades associadas. Os termos de pesquisa relacionados à COVID-19 foram consultados em ClinicalTrials.gov. Um total de 1.621 estudos foram identificados e selecionados para estudos de intervenção direcionados à inflamação. Os ensaios (*n* = 226) foram avaliados para o reposicionamento de fármacos, identificando um total de 141 ensaios terapêuticos que fizeram uso de medicamentos reposicionados, para tratamento da inflamação na infecção por COVID-19. Os autores reportam que, com base nos resultados do ensaio RECOVERY, demonstrando o benefício da dexametasona em dose baixa na COVID-19, os medicamentos reaproveitados que visam a inflamação são promissores. As drogas reaproveitadas dirigidas à inflamação na COVID-19 foram extraídas principalmente de terapias contra o câncer e terapias imunomoduladoras, especificamente agentes anti-inflamatórios, anti-complemento e anti-rejeição. Os mecanismos propostos para muitas drogas dirigidas a citocinas e anti-rejeição estão focados em evidências de eficácia em síndromes de liberação de citocinas em humanos ou modelos animais. As terapias baseadas em anti-complemento têm o potencial de diminuir a inflamação e a trombose microvascular. As terapias para tratamento de câncer são propostas para diminuir a permeabilidade vascular e a inflamação. Poucas publicações até o momento descrevem o uso dessas drogas na COVID-19. Os primeiros ensaios de intervenção com COVID-19 reenfatizaram as sequelas cardiotóxicas sutis, mas importantes, de terapias potenciais sobre os resultados. O volume de estudos visando a fase hiperinflamatória da COVID-19 continua a crescer rapidamente com a avaliação de drogas reaproveitadas. O aproveitamento de perfis de segurança clínica e farmacodinâmica conhecidos permite uma investigação rápida em ensaios clínicos para uma nova indicação. Contudo, os autores orientam que os médicos devem permanecer vigilantes quanto à cardiotoxicidade, muitas vezes não totalmente avaliada em pequenos estudos ou em curtos períodos de tempo.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 05 de 16 critérios, dos quais 3 não eram aplicáveis por não haver metanálise. São limitações do estudo: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos; os autores não avaliaram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram as heterogeneidade observada nos resultados dos estudos incluídos. Deve-se apontar, contudo, que a revisão se relaciona a ensaios clínicos em andamento e não a estudos com resultados.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *HOLANDA*

Esta revisão teve como objetivos responder as seguintes questões de pesquisa: 1) se a terapia com antagonista de IL6 (receptor) reduz a mortalidade em pacientes COVID-19 em comparação com pacientes não tratados com antagonistas de IL-6 (receptor), e 2) se há um aumento risco de efeitos colaterais em pacientes COVID-19 tratados com antagonistas de IL6 (receptor) em comparação com pacientes não tratados com antagonistas de IL-6 (receptor). O desfecho primário da revisão foi a mortalidade (nº de pacientes que morreram no período do estudo), e os secundários foram mortalidade após admissão na UTI, mortalidade após ventilação mecânica, dias para recuperação, dias na UTI, dias em suporte de ventilação mecânica e possível efeito colateral do tratamento com tocilizumabe (TCZ), como infecção secundária, neutropenia, perfuração intestinal e disfunção hepática. As principais bases de artigos foram pesquisadas. Os critérios de inclusão foram: estudo clínico de paciente com COVID-19 2) Terapia anti-IL-6 *vs.* terapia não anti-IL-6 com um mínimo de 5 pacientes em cada braço de tratamento. Foram excluídos estudos sem dados de resultados primários ou secundários comparando a terapia anti-IL-6 com a terapia não anti-IL-6; terapia anti-IL-6 reservada para pacientes graves ou com tempestade de citocinas (severo e aparente confundimento por indicação), enquanto pacientes leves recebiam terapia padrão; e idioma não falado pelos a autores da revisão. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 estudos com 1.358 participantes, todos incluindo tocilizumabe (TCZ). A metanálise foi aplicada para sumarizar a razão de risco e a diferença de risco de estudos individuais. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando a lista de verificação MINORS (Methodological Index for Non-randomized Studies), escore 17 ou superior foram considerados de alta qualidade (máximo 24 pontos) e escore menor que 17 foram considerados de baixa qualidade. Dos 10 estudos, 9 foram considerados de alta qualidade. Pacientes tratados com TCZ tiveram menor mortalidade do que o grupo controle (RR: 0,27; IC 95%: 0,12 a 0,59) com risco atribuível de 12% (IC 95%: 4,6% a 20%) a favor do TCZ. Quanto a presença de efeitos adversos, não houve diferença entre os grupos. A maioria dos estudos incluiu outros tratamentos, as análises por subgrupos com estas outras medicações demonstraram que os glicocorticoides sem lopinavir e ritonavir, não resulta em diferença na mortalidade entre o TCZ e o grupo

controle. Para os estudos que usaram lopinavir e ritonavir com ou sem glicocorticoides, o grupo TCZ apresentou mortalidade mais baixa do que o grupo controle. Remdesivir, azitromicina, medicamento anticoagulante, e hidroxicloroquina não foram modificadores de efeito. Os autores concluíram que a mortalidade foi 12% menor para pacientes com COVID-19 tratados com TCZ em comparação com pacientes com COVID-19 que não foram tratados com TCZ. O número necessário para tratar foi 11, sugerindo que para cada 11 pacientes com COVID-19 (grave) tratados com tocilizumabe, 1 morte é evitada. Os autores alertaram que os resultados encontrados neste estudo requerem confirmação por ensaios clínicos randomizados.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 12 de 16 critérios. Não foram explicitados os delineamentos dos estudos que seriam incluídos na revisão, não foi disponibilizada a lista de estudo excluídos da revisão, algumas informações estão ausentes na lista de estudos incluídos. Também estavam ausentes as fontes de financiamentos dos estudos. Outras limitações apontadas pelos próprios autores é que foram incluídos apenas estudos observacionais, o que pode ter superestimado o efeito da intervenção; além disso os desfechos secundários não puderam ser avaliados uma vez que poucos estudos reportaram os dados necessários para esta análise.

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para investigar a eficácia e segurança de tocilizumabe em pacientes com pneumonia por COVID-19 grave. O protocolo deste ensaio está registrado na clinicaltrials.gov sob n.º NCT04320615. Assim, pacientes hospitalizados com pneumonia COVID-19 grave recebendo tratamento padrão foram randomizados (2:1) para receber tocilizumabe (8 mg/kg) ou placebo. O desfecho primário foi o estado clínico em uma escala ordinal de 7 categorias no dia 28 (1: alta/pronto para alta; 7: óbito). Assim, 452 pacientes foram randomizados; a população com intenção de tratar modificada incluiu 294 pacientes tratados com tocilizumabe e 144 pacientes tratados com placebo. O estado clínico no dia 28 não melhorou estatisticamente de forma significativa para tocilizumabe versus placebo (p = 0,36). Valores medianos da escala ordinal de estado clínico (IC de 95%) no dia 28: 1,0 (1,0 a 1,0) para tocilizumabe e 2,0 (1,0 a 4,0) para o placebo (OR: 1,19 [0,81 a 1,76]). Não houve diferença na mortalidade no dia 28 entre tocilizumabe (19,7%) e placebo (19,4%) (diferença, 0,3% [IC de 95%,-7,6 a 8,2]; p = 0,94). O tempo mediano até a alta hospitalar foi 8 dias mais curto com tocilizumabe do que com placebo (20,0 e 28,0, respectivamente; p = 0,037; HR 1,35 [IC 95% 1,02 a 1,79]). A duração mediana da permanência na UTI foi 5,8 dias mais curta com tocilizumabe do que com placebo (9,8 e 15,5, respectivamente; p = 0,045). Quanto à segurança, os autores reportam que eventos adversos graves ocorreram em 34,9% de 295 pacientes no braço do tocilizumabe e 38,5% de 143 no braço do placebo. Dessa forma, os autores concluem que o tocilizumabe não melhorou o estado clínico ou a mortalidade. Contudo, os

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

benefícios potenciais no tempo até a alta hospitalar e na duração da permanência na UTI estão sendo investigados em estudos clínicos em andamento.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: randomização em blocos realizada por sistema eletrônico (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central; (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: outros tratamentos foram oferecidos, de tal forma que os autores reportam que mais pacientes no grupo placebo receberam corticosteroides concomitantemente ao tratamento, os pacientes não foram estratificados de acordo com a gravidade da doença e maiores necessidades de suporte ventilatório (alto risco de viés).

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Como descrito na literatura, a infecção por SARS-CoV-2 está associada a uma tempestade de citocinas que pode causar distúrbios imunológicos e danos aos tecidos pulmonares, levando à hipóxia e até mesmo à insuficiência respiratória de pacientes com COVID-19. Diante disso, diversas terapias farmacológicas que buscam minimizar os efeitos da tempestade de citocinas têm sido investigadas. Os autores deste artigo realizaram um ensaio clínico randomizado para tentar verificar a eficácia e segurança do Tocilizumabe (TCZ), um inibidor de IL-6, no tratamento da COVID-19 e identificar os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem do tratamento. Para isso, 65 pacientes de seis diferentes hospitais foram alocados em dois grupos: o grupo 1, no qual fora utilizado TCZ + tratamento padrão, e o grupo 2, tratado somente com a terapia padrão. A primeira dose de TCZ foi de 400 mg, e uma segunda dose foi administrada se o paciente permanecesse febril por 24 horas após a primeira dose. O desfecho primário foi a taxa de cura. Os investigadores informam, ainda, que este estudo teve foco em avaliar as alterações nas funções respiratórias e nos biomarcadores inflamatórios. Os resultados mostraram que a mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos e 50,77% dos pacientes eram do sexo masculino. Ademais, o intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e a randomização foi de 23 dias (IQR, 12 a 30 dias). Quanto ao desfecho primário avaliado, a taxa de cura do grupo TCZ tendeu a ser maior do que a do grupo controle (94,12% *vs.* 87,10%), mas a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0{,}4133$). Em relação aos desfechos secundários, observou-se que a taxa de recuperação da hipóxia foi maior no grupo tratado com TCZ quando comparado ao grupo

controle. Além disso, a taxa de agravamento da hipóxia foi significativamente menor nos pacientes tratados com TCZ (p = 0,0217). A quantidade de proteína C reativa no grupo TCZ foi estatisticamente menor que no grupo controle do dia 2 ao dia 5. Entretanto, no restante dos dias essa diferença não fora mais significativa. Nenhum efeito adverso grave foi reportado no grupo que recebeu tocilizumabe, entretanto, 59% dos pacientes desse grupo apresentaram algum efeito adverso, incluindo alteração da função hepática, leucopenia, e neutropenia. Em conclusão, este estudo mostrou que o tratamento com tocilizumabe não elevou a taxa de cura do COVID-19.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés incerto a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Informações insuficientes sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não relata esta informação. (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: estudo não relata esta informação. (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo os autores buscaram avaliar a segurança e eficácia do tocilizumabe para o tratamento de sintomas respiratórios graves devido a COVID-19 em receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS). Assim, foram avaliadas as características clínicas e os desfechos de 29 receptores de TOS hospitalizados que receberam tocilizumabe para COVID-19 grave, em comparação com um grupo de controle compatível que não recebeu. Entre um total de 117 receptores de TOS hospitalizados com COVID-19, 29 (24,8%) receberam tocilizumabe. A mortalidade em 90 dias foi significativamente maior entre os pacientes que receberam tocilizumabe (41%) em comparação com aqueles que não receberam (20%, p = 0,03). Quando comparados a pacientes controle pareados por idade, hipertensão, doença renal crônica e administração de corticosteroides em altas doses, não houve diferença significativa na mortalidade (41% v. 28%, p = 0,27) ou alta hospitalar (52% v. 72%, p = 0,26). Entre os pacientes que receberam tocilizumabe, também não houve diferença na mortalidade com base no nível de suporte de oxigênio (intubado *vs.* não intubado) no momento do início do tocilizumabe. Os autores concluem que, neste estudo, o tocilizumabe pareceu ser seguro, mas não foi associado à redução da mortalidade em 90 dias, e que maiores estudos randomizados são necessários para identificar se há subconjuntos de receptores de TOS que podem se beneficiar de tocilizumabe para o tratamento de COVID-19.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* todos os critérios (11/11 foram contemplados). No entanto, algumas limitações foram apontadas pelos próprios autores, como o pequeno tamanho amostral e os diferentes períodos de administração do tocilizumabe dentro do curso clínico da doença. Além disso, deve-se enfatizar que este estudo analisou uma população específica de pacientes.

TOCILIZUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Este estudo avaliou os efeitos longitudinais do bloqueio de IL-6 com tocilizumabe na eliminação viral e na resposta de anticorpos para SARS-CoV-2, em uma coorte de pacientes admitidos com COVID-19, comparados com os pacientes não tratados. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo em pacientes internados com COVID-19. Foram coletadas amostras seriadas de nasofaringe e plasma para medição dos títulos de RNA viral, e realização de provas sorológicas, respectivamente. Os pacientes receberam terapia antimicrobiana e/ou imunomoduladora contendo lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina, interferon- β-1b ou remdesivir com ou sem metilprednisolona (MTP). Tocilizumabe (TCZ) foi adicionado à terapia com dose de 600 mg IV (> 75 kg) ou 400 mg (< 75 kg) conforme critérios clínicos pré-estabelecidos. Após reavaliação em 24 horas, na ausência de resposta clínica, uma segunda dose de TCZ (400 mg) ou MTP intravenosa era administrada. Dos 138 pacientes incluídos; 76 (55%) foram submetidos a bloqueio com IL-6. Pacientes submetidos ao bloqueio de IL-6 eram mais frequentemente do sexo masculino, apresentaram maior gravidade da doença (escore SOFA mais alto), menor saturação de oxigênio no sangue periférico/fração da taxa inspirada de oxigênio na admissão, maior frequência de pneumonia e infiltrados pulmonares bilaterais, e maior tempo médio de internação. A frequência de óbito foi menor entre os pacientes em bloqueio de IL-6 (2,6% *vs.* 12,9%, $p = 0{,}043$), estes pacientes foram tratados mais frequentemente com lopinavir/ritonavir e receberam terapia concomitante com metilprednisolona mais frequentemente. Em relação a dinâmica viral, a mediana do SOFA inicial ($p = 0{,}016$) e da carga viral SARS-CoV-2 ($p < 0{,}001$) foram significativamente maiores entre os usuários de anti-IL-6. Pacientes sob bloqueio de IL-6 mostraram atraso na depuração viral (HR: 0,35, IC 95%: 0,15–0,81; $p = 0{,}014$). No modelo ajustado a associação do bloqueio da IL-6 com a eliminação viral não permaneceu significativa (HR: 1,63; IC 95%: 0,35–7,7). Houve associação inversa entre a depuração do RNA do SARS-CoV-2 e a carga viral inicial (HR: 0,35; IC 95%: 0,11–0,89). Pacientes que usaram o bloqueador de IL-6 apresentaram menor tempo médio para soropositividade, títulos de anticorpos de pico mais altos e maior proporção cumulativa de soropositividade (HR: 3,1; IC 95%: 1,9–5) para S-IgG (igG de proteína spike); e HR: 3,0 (IC 95%: 1,9–4,9) para N-IgG (IgG nucleocapsídeo); $p < 0{,}01$ para ambos. As diferenças nas respostas S-IgG (HR: 1,56; IC95%: 0,41–6,0) e N-IgG (HR: 0,96; IC 95%: 0,26–3,5) entre os grupos não foram estatisticamente significativas no escore de propensão ajustado. Os autores concluíram que em pacientes infectados com SARS-CoV-2, o bloqueio de IL-6 não prejudica as respostas de anticorpos específicos, é provável que o atraso na depuração viral possa ser decorrente de uma carga viral inicial mais elevada, desta forma, o estudo apoia a segurança desta terapia em pacientes com COVID-19. E sugerem que outros estudos são necessários para confirmar que TCZ não afeta a replicação viral e resposta imune ao SARS-CoV-2.[36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* o estudo atendeu 8 de 10 critérios aplicáveis. Os grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação a idade, presença de pneumonia, biomarcadores, desfechos, uso concomitante de drogas antimicrobianas e imunomoduladores. Não foram mencionados os fatores confundidores, apesar de ter sido usado escore de propensão para análises ajustadas. As limitações apontadas pelos autores incluíram a baixa sensibilidade de medições de RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior. Todos os pacientes também receberam combinações de agentes antivirais com efeitos potenciais na dinâmica viral, que diferiram entre os grupos de tratamento com anticitocinas, especialmente em relação a lopinavir /ritonavir e esteróides. Outras limitações foram as inerentes aos estudos a natureza dos estudos observacionais. Os autores declararam que o financiador não teve um papel direto no desenho do estudo, na coleta, análise, interpretação dos dados ou redação do artigo.

VACINA CHAD-SARS-COV-2-S

ESTUDO IN VIVO \ *EUA*

Neste artigo, os autores apresentaram os resultados de um ensaio pré-clínico (estudo em animal) realizado com o imunizante ChAd-SARS-CoV-2-S, uma possível vacina contra a COVID-19. Segundo os pesquisadores, essa vacina atua codificando a proteína que o SARS CoV-2 utiliza para infectar a célula do hospedeiro (proteína spike). Durante o estudo, os autores informaram que a vacina foi testada em ratos de duas formas diferentes: administradas pela via injetável e pela via nasal. Como resultados os pesquisadores informaram que a administração intramuscular da vacina ChAd-SARS-CoV-2-S induziu respostas imunes humorais sistêmicas robustas e mediadas por células. Uma ou duas doses desta vacina foram capazes de proteger os animais contra infecção pulmonar, inflamação e doença, após o ensaio de desafio com SARS-CoV-2 em camundongos que expressam transitoriamente o receptor humano ACE2 (hACE2). Apesar da indução de altos níveis de anticorpos neutralizantes, nenhum dos regimes posológicos administrados pela via intramuscular protegeu completamente os animais contra a infecção por SARS-CoV-2, já que níveis substanciais de RNA viral ainda foram detectados no pulmão desses animais. Em contrapartida, os pesquisadores observaram que uma única dose via intranasal de ChAd-SARS-CoV-2-S induziu altos níveis de anticorpos neutralizantes e imunoglobulina A anti-SARS-CoV-2 (IgA) e conferiu proteção virtualmente completa contra infecção nas vias respiratórias do trato superior e inferior em camundongos que expressam o receptor hACE2. Concluem, portanto, que a imunização pela via intranasal com a vacina ChAd-SARS-CoV-2-S tem o potencial de controlar a infecção no local da inoculação, o que deve prevenir a doença induzida por vírus e a sua transmissão, e, portanto, justifica a avaliação clínica desta vacina em humanos.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as diretrizes ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), foi possível observar que o estudo pré-clínico em questão apresentou a maioria das informações sugeridas. Os autores descreveram, de forma clara e detalhada, os objetivos do estudo, o plano e os procedimentos experimentais, o número amostral e as características dos animais, bem como os métodos e programas estatísticos utilizados nas análises. Em adição, observou-se que foram discutidas as limitações do estudo, incluindo potenciais vieses e imprecisões dos resultados. Foi informado que a atribuição dos animais aos grupos experimentais se deu de forma randomizada. Embora não tenha sido objetivo do estudo, observou-se que não há informações sobre possíveis efeitos adversos após administração da vacina nos grupos estudados. Por fim, recomenda-se que os resultados deste estudo sejam interpretados em conjunto com outros resultados de estudos pré-clínicos realizados com esta vacina.

VITAMINA C

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado que avaliou se o tratamento com altas doses de Vitamina C é efetivo contra casos severos de COVID-19. Um total de 56 pacientes com síndrome respiratória aguda grave internados em UTI, cuja causa fora pela infecção por SARS-CoV-2, foram aleatoriamente designados para receber vitamina C intravenosa em altas doses (HDIVC) ou placebo. O grupo HDIVC recebeu 12 g de vitamina C (50 mL) a cada 12 horas por 7 dias a uma taxa de 12 mL/hora, e o grupo placebo recebeu água bacteriostática para injeção. O desfecho primário avaliado foi a quatidade de dias sem ventilação mecânica invasiva em 28 dias (IMVFD28). Já em relação aos desfechos secundários, foram avaliados a mortalidade de 28 dias, a falência de órgãos e a progressão da inflamação. Os resultados da análise dos dados mostraram que a idade média dos pacientes foi de 67,4 anos e 67% deles eram do sexo masculino. As principais comorbidades encontradas entre os pacientes foram hipertensão (44%), diabetes (30%) e doença coronariana (22%). Além disso, o tempo médio desde o início dos sintomas até o início do tratamento com HDIVC foi de 17 (11–25) dias. Quanto ao desfecho primário, os resultados mostraram que a quantidade de dias sem ventilação mecânica invasiva (IMVFD28) foi de 26,5 dias [1,5–28,0] no grupo HDIVC e 10,5 dias [0,0-28,0] no grupo de placebo. Entretanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,56). Em relação aos desfechos secundários, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na mortalidade de 28 dias entre os dois grupos. No entanto, a infusão de vitamina C exibiu uma redução significativa na mortalidade de 28 dias (p = 0,05) em pacientes mais graves (pontuação SOFA ? 3) usando análise de sobrevida univariada, mas a significância foi perdida após ajuste (p = 0,06). Durante o período de tratamento de 7 dias, a razão PaO_2/FiO_2 no grupo HDIVC foi melhor do que no grupo controle (p = 0,01), e melhorou ao longo do tempo. Ademais, a concentração de IL-6 no grupo HDIVC foi menor do que no grupo placebo (p = 0,04) no sétimo dia de tratamento. Durante o período, nenhum evento adverso relacionado ao estudo foi relatado. Concluindo, os autores relatam que a adição de altas doses de vitamina C pode fornecer um efeito clínico protetor sem eventos adversos em pacientes criticamente enfermos com COVID-19.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Tabela de números randômicos (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Utilizando um processo aberto de randomização (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção (alto risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

VITAMINAS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *REINO UNIDO*

O objetivo desta revisão foi apresentar os potenciais papéis imunomediadores, antioxidantes e antimicrobianos das vitaminas A a E no contexto das doenças respiratórias, e extrapolar esta evidência para avaliar os papéis potenciais na luta contra COVID-19. Foi realizada busca sistemática no Medline, EMBASE, Cochrane Trials Register, WHO International Clinical Trial e bancos de dados de mídia Nexis. Os estudos incluídos envolveram humanos ou animais (incluindo modelos *ex vivo* e *in vitro*) com um diagnóstico clínico de SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV ou síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) induzido por vírus, que receberam suplementação de vitaminas. Os delineamentos incluídos foram relatos de caso, coortes, caso-controle, ensaios clínicos randomizados controlados e metanálises. Foram analisados os papéis fisiológicos e imunológicos de cada vitamina nas infecções respiratórias, na SDRA e na COVID-19. Foram incluídos 204 estudos, a importância da imunonutrição no SARS-CoV-2 é limitada, os estudos selecionados foram heterogêneos, de baixa qualidade, dificultando determinar seu valor potencial. A vitamina A está envolvida na melhora da resposta imune inata, e na patogênese da SDRA, uma vez que influencia a produção de interleucinas. A vitamina B tem importante papel no metabolismo celular e pode regular as citocinas/quimiocinas e também atua nas respostas imunes adaptativas e inata. A vitamina C promove a fagocitose e quimiotaxia de leucócitos e desenvolvimento e maturação de linfócitos T, seu uso em infecções respiratórias é recomendado há décadas, é postulado que ela exerça efeito antiviral por meio da atividade direta contra os vírus e ainda por meio do aumento da produção de interferon. Existe um estudo de coorte com vit. C em Palermo, e ensaios clínicos na China. E sobre a vit. D, pesquisas recentes sugerem que papel potencial desta vitamina como regulador do sistema imunológico, porém, em doenças de etiologia infecciosa e imunológica, ela tem sido associada ao aumento da gravidade de numerosas infecções virais, como HIV, e para certas infecções bacterianas, incluindo TB. A suplementação com vit. D foi relatada anteriormente como reduzindo o risco de infecções agudas do trato respiratório superior, o que levou

à especulação de que poderia ser benéfica na resposta a COVID-19. Modelos animais sugerem que a vit. D module a expressão do sistema renina-angiotensina (RAS), incluindo ECA 1 e 2. A vit. E é um potente antioxidante e atua na melhora da resposta imunológica, alguns ensaios clínicos têm demonstrado benefícios em relação a suplementação de vit. E em doenças respiratórias. Os autores concluíram que as vitaminas A a E possuem efeitos antioxidantes, imunomoduladores, aumentando as defesas naturais e sinalização parácrina. Evidências de apoiam o uso de tiamina, vitamina C e vitamina D em doenças respiratórias semelhantes a COVID, SDRA e sepse. E embora atualmente não haja ensaios clínicos publicados sobre o papel das vitaminas no tratamento da COVID-19, há justificativa fisiopatológica para explorar o seu uso.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic review, o estudo atendeu 3 de 13 critérios aplicáveis (não foi realizada metanálise, logo 3 parâmetros não puderam ser avaliados). Não foi usado o componente PICO na pergunta de pesquisa, não foi disponibilizado protocolo da revisão com estratégia de busca e métodos para análise de risco de viés. Não foi informado se a seleção e extração dos estudos foi realizada em duplicata. Os autores não disponibilizaram a lista de estudos excluídos, e os estudos incluídos não foram descritos com adequado detalhamento. Não foi mencionada a análise de risco de viés dos estudos incluídos, e também estavam ausentes as informações sobre fontes de financiamentos dos estudos. A heterogeneidade não foi explorada.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 23 September 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 23/09/2020.
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 21 September 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 21/09/2020.
3. Zhong M, *et al.* **A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 COVID-19.** medRxiv 2020.04.15.20066266 (2020) doi:10.1101/2020.04.15.20066 266.
4. Wei Y, Zeng W, Huang X, *et al.* **Clinical characteristics of 276 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Zengdu District, Hubei Province: a singlecenter descriptive study.** BMC Infectious Diseases (2020) 20:549. Doi: https://doi.org/10.1186/s12879-020-05252-8
5. Nojomi M, Yasin Z, Keyvani H, *et al.* **Effect of Arbidol on COVID-19: A Randomized Controlled Trial, Infectious Diseases, DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-78316/v1**
6. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, Luo K *et al.* **Clinical Outcomes and Plasma Concentrations 1 of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761.
7. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, *et al.* **Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials.** MedRxiv preprint. Doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571
8. Haydar, Ali *et al.* **Palliative Care Utilization Among Patients With COVID-19 in an Underserved Population: A Single-Center Retrospective Study.** Journal of Pain and Symptom Management, Volume 60, Issue 2, e18- e21.https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.05.022.
9. Kim EJ, Choi SH, Park JS, Kwon YS, Lee J, Kim Y, Lee SY, Choi EY. **Use of Darunavir-Cobicistat as a Treatment Option for Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection.** Yonsei Med J. 2020 Sep;61(9):826-830. doi: 10.3349/ymj.2020.61.9.826.
10. Juul S, Nielsen N, Bentzer P, *et al.* **Interventions for treatment of COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING Project).** Syst Rev 9, 108 (2020). https://doi.org/10.1186/s13643-020-01371-0
11. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, Glenny A-M, McBain AJ, Schilder AGM, Webster KE, Worthington HV. **Use of antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays by healthcare workers to protect them when treating patients with suspected or confirmed COVID-19 infection.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD013626. DOI: 10.1002/14651858.CD013626.pub2.
12. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, *et al.* **Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them (Review).** Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD013627. Doi: 10.1002/14651858.CD013627.pub2.
13. Shoaibi A, Fortin S, Weinstein R, *et al.* **Comparative Effectiveness of Famotidine in Hospitalized COVID-19 Patients.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199463.

14. Doi Y, Hibino M, Hase R, *et al.* **A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19.** Antimicrob. Agents Chemother. (2020). Doi:10.1128/AAC.01897-20
15. Ji J, Zhang J, Shao Z, *et al.* **Glucocorticoid therapy does not delay viral clearance in COVID-19 patients.** Crit Care 24, 565 (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-03287-6
16. Grau-Pujol B, Camprubi D, Marti-Soler H, *et al.* **Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for COVID19: initial results of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial.** BMC Infectious Diseases (2020). Doi: 10.21203/rs.3.rs-72132/v1
17. Rajasingham R, Bangdiwala A S, Nicol M R, *et al.* **Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.18.20197327.
18. Gentry C A, Humphrey M B, Thind S K, *et al.* **Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study.** Lancet Rheumatol 2020, Published Online September 21, 2020, https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30305-2
19. Eleni Karatza, George Ismailos, Markos Marangos & Vangelis Karalis. **Optimization of hydroxychloroquine dosing scheme based on COVID-19 patients' characteristics: a review of the literature and simulations.** Xenobiotica, 2020, DOI: 10.1080/00498254.2020.1824301
20. Yang AC, Liu Y, Shao Y, *et al.* **Hydroxychloroquine and Interferons for the Prophylaxis and Early Treatment of Covid-19-Current Clinical Advances.** J Clin Cell Immunol, Vol.11 Iss.5 No:596. Doi: 10.35248/2155-9899.20.11:596
21. Heberto AB, Carlos PCJ, Antonio CRJ, *et al.* **Implications of myocardial injury in Mexican hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).** IJC Heart & Vasculature 30 (2020) 100638. Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100638
22. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi S, Hajizadeh R. **The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: A randomised placebo-controlled double-blind clinical trial.** Research square pre-print. doi: 10.21203/rs.3.rs-40899/v2
23. Negreira-Caamaño M, Piqueras-Flores J, Martínez-DelRio J, Nieto-Sandoval-Martin-DeLaSierra P, Aguila-Gordo D, Mateo-Gomez C, Salas-Bravo D, Rodriguez-Martinez M, Negreira-Caamaño M. **Impact of Treatment with Renin-Angiotensin System Inhibitors on Clinical Outcomes in Hypertensive Patients Hospitalized with COVID-19.** High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Sep 19. doi: 10.1007/s40292-020-00409-7.
24. Wang M, Zhao Y, Hu W, *et al.***, Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post-Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial, Clinical Infectious Diseases, ciaa1417, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1417**
25. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, *et al.* **Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial.** Eur Respir J 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020).
26. de Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, Chaves CE, Fukuhara MA, da Silva EA, *et al.* **Covid Register Group.** Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Sep 23:ciaa1443. doi: 10.1093/cid/ciaa1443.

27. Ramonfaur D, Gonzalez C A & Paredes-Vazquez J G. **Pentoxifylline and Covid-19: A Systematic Review.** medRxiv 2020.09.14.20194381 (2020) doi:10.1101/2020.09.14.20194381.

28. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, Chang M, *et al.* **Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial.** 18 de Setembro de 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20196212.

29. Ibrahim D, Dulipsingh L, Zapatk L, *et al.* **Factors Associated with Good Patient Outcomes Following Convalescent Plasma in COVID-19: A Prospective Phase II Clinical Trial.** MedRxiv preprint (2020). Doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183293

30. Omrani A S, Zaqout A, Baiou A, *et al.* **Convalescent Plasma for the Treatment of Patients with Severe Coronavirus Disease 2019; a Preliminary Report.** Journal of Medical Virology, https://doi.org/10.1002/jmv.26537

31. Campbell CM, Guha A, Haque T, Neilan TG, Addison D. **Repurposing Immunomodulatory Therapies against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the Era of Cardiac Vigilance: A Systematic Review.** J Clin Med. 2020 Sep 11;9(9):E2935. doi: 10.3390/jcm9092935.

32. Jishnu Malgie, Jan W Schoones, Bart G Pijls. **Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies.** Clinical Infectious Diseases, , ciaa1445,

33. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, *et al.* **Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia.** 12 de Setembro de 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442

34. Wang D, Fu B, Peng Z *et al.* **Tocilizumab ameliorates the hypoxia in COVID-19 moderate patients with bilateral pulmonary lesions: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial.** Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3667681 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3667681.

35. Pereira MR, Aversa MM, Farr MA, Miko BA, Aaron JG, Mohan S, *et al.* **Tocilizumab for severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a matched case-control study.** Am J Transplant. 2020 Sep 18. doi: 10.1111/ajt.16314.

36. Masiá M, *et al.* **Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study.** EBioMedicine 60, (2020). https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102999

37. Hassan A O, Kafai, N M, Dmitriev I P, *et al.* **A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2, Cell (2020), https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026**

38. Zhang J, Rao X, Li Y *et al.* **High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19.** Research Square. 2020. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v1

39. Jovic, T. *et al.* Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? Nutrients 12, 2550 (2020). doi:10.3390/nu12092550

40. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 42: página 1-página 121.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências:** COVID-19: n. 004: busca realizada entre 18 e 24 de setembro de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04552366/China	Imunoterapia	vacina Ad4-nCov	Placebo	Recrutando	17 de Setembro de 2020	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China|Zhongnan Hospital
2	NCT04552951/Espanha	Suplemento de dieta	Colecalciferol	Sem comparador	Recrutando	17 de Setembro de 2020	Fundacion para la Investigacion Biosanitaria del Principado de Asturias|Hospital Universitario Central de Asturias|Instituto de Investigacion Sanitaria del Principado de Asturias
3	NCT04553705/EUA	Suplemento de dieta	Ômega-3; fitoterapia	Comparador ativo	Recrutando	17 de Setembro de 2020	Beni-Suef University|Maternity and Children Hospital, Makkah|Department of clinical pharmacy, faculty of pharmacy, Beni-suef univeristy|University of Arizona|College of Pharmacy,Department of Pharmacy Practice,University of Arizona

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
4	NCT04552483/Brasil	Antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Completo	17 de Setembro de 2020	Universidade Federal do Rio de Janeiro|Ministry of Science and Technology, Brazil|National Research Council, Brazil|ATCGen|Complexo Hospitalar Municipal de São Caetano do Sul|Hospital de Transplante Doutor Euryclides de Jesus Zerbini|Secretaria Municipal de SaÃºde de Bauru|Santa Casa de MisericÃ³rdia de Sorocaba|Secretaria Municipal de SaÃºde de Guarulhos|Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus|Secretaria de Estado de São de do Distrito Federal
5	NCT04552379/Chile	Imunomodulador	Peginterferon beta-1a	Sem comparador	Ainda não recrutando	17 de Setembro de 2020	Pontificia Universidad Catolica de Chile|Telethon Kids Institute
6	NCT04555096/EUA	Antioxidante	GC4419	Placebo	Recrutando	18 de Setembro de 2020	Galera Therapeutics, Inc.
7	NCT04555148/Coréia	Imunoterapia	Anticorpo GC5131	Placebo	Recrutando	18 de Setembro de 2020	Green Cross Corporation
8	NCT04555213/País não divulgado	Antineoplásico	NOX66	Sem comparador	Ainda não recrutando	18 de Setembro de 2020	Noxopharm Limited
9	NCT04554433/Egito	Antinflamatório	Etanol; aspirina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	18 de Setembro de 2020	Mansoura University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04554992/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ativo, não recrutando	18 de Setembro de 2020	The Methodist Hospital System
11	NCT04558463/ Indonesia	Antiviral	Favipiravir; Oseltamivir	Tratamento padrão	Recrutando	22 de Setembro de 2020	Indonesia University
12	NCT04558021/Turquia	Antiparasitário	Niclosamida	Placebo	Recrutando	22 de Setembro de 2020	Imuneks Farma ilac San. Tic. A.S.
13	NCT04558424/ Bangladesh	Suplemento de dieta	Gluconato de zinco e ácido ascórbico	Placebo	Ainda não recrutando	22 de Setembro de 2020	Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh
14	NCT04558125/EUA	Antitrombótico	Tenecteplase	Placebo	Ativo, não recrutando	22 de Setembro de 2020	Cedars-Sinai Medical Center
15	NCT04558476/Bruxelas	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	22 de Setembro de 2020	University of Liege|KCE
16	NCT04559113/ Paquistão	Antinflamatório	Metilprednisolona	Sem comparador	Recrutando	22 de Setembro de 2020	Lahore General Hospital
17	NCT04559074/Reino Unido	Anti-hipertensivo	Amlodipina	Sem comparador	Ainda não recrutando	22 de Setembro de 2020	Queen Mary University of London|Closed Loop Medicine Ltd|Innovate UK
18	NCT04560881/ Argentina	Imunoterapia	Vacina inativada (células vero)	Placebo	Recrutando	23 de Setembro de 2020	Laboratorio Elea Phoenix S.A.|Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd|China National Biotec Group Company Limited|The Huesped Foundation
19	NCT04561180/País não divulgado	Antinflamatório	EG-HPCP-03a; Dexametasona	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	23 de Setembro de 2020	Evergreen Therapeutics, Inc.
20	NCT04561063/África do Sul	Antiparasitário; antiviral	Nitazoxanida	Sofosbuvir/ Daclatasvir	Ainda não recrutando	23 de Setembro de 2020	University of Witwatersrand, South Africa

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
21	NCT04561219/Brasil	Antiparasitário	Nitazoxanida	Placebo	Ativo, não recrutando	23 de Setembro de 2020	Diversas instituições*
22	NCT04560205/ Paquistão	Produto biológico	Tocilizumabe	Sem comparador	Recrutando	23 de Setembro de 2020	Lahore General Hospital
23	NCT04560231/ Paquistão	Antiviral	Remdesivir	Sem comparador	Recrutando	23 de Setembro de 2020	Lahore General Hospital
24	NCT04561076/País não divulgado	Produto biológico	anticorpo HLX70	Placebo	Ainda não recrutando	23 de Setembro de 2020	Hengenix Biotech Inc|Sanyou opharmaceuticals(Shanghai) Co., Ltd|Shanghai ZJ Bio-Tech Co., Ltd
25	NCT04563702/EUA	Imunoterapia	vacina VXA-CoV2-1	sem comparador	Recrutando	24 de Setembro 2020	Vaxart
26	NCT04563208/África do Sul	Antiviral; antiparasitário	DuACT (ribavirina e nitazoxanida)	Placebo	Ainda não recrutando	24 de Setembro 2020	University of Witwatersrand, South Africa

*Universidade Federal do Rio de Janeiro | Ministry of Science and Technology, Brazil | National Research Council, Brazil | Financiadora de Estudos e Projetos | ATCGen | Hospital Central da Aeronáutica, Rio de Janeiro | Hospital da Força Aérea do Galeão | Hospital Naval Marcilio Dias | Hospital Universitario Pedro Ernesto | Hospital de Força Area de Sao Paulo | Hospital das Cínicas Luzia de Pinho Melo | Complexo Hospitalar Municipal de SÃ£o Caetano do Sul | Hospital Municipal de Barueri Dr Francisco Moran | Hospital Regional de Sorocaba Dr Adib Domingos Jatene | Hospital Geral de Sao Mateus Dr Manoel Bifulco | Santa Casa de Misericódia de Belo Horizonte | Mater Dei Hospital, Brazil | Hospital Eduardo de Menezes | Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Pernambuco | Hospital das Forças Armadas, Brazil | Hospital Regional da Asa Norte, Brazil | Complexo Hospitalar do Trabalhador de Curitiba | Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr Anuar Auad | Hospital Geral de Fortaleza.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais- Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisenso no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.
170	29/08/20	Efeito dos probióticos orais Streptococcus salivarius K12 e Lactobacillus brevis CD2 nos desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 tratados em unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico randomizado.	Universidade de Passo Fundo- FUPF
171	29/08/20	Avaliação de rivaroxabana versus tratamento padrão em pacientes clinicamente doentes com COVID-19 na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (O estudo MICHELLE).	Hospital e Maternidade Christóvão da Gama (HMCG).
172	29/08/20	Protocolo CDFV890D12201- Estudo de Fase 2, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de DFV890 para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam pneumonia decorrente da COVID-19 e comprometimento da função respiratória.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
173	29/08/20	CNTO136COV2001: Estudo de Fase 2, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e Segurança de Sirucumabe na COVID-19 Crítica ou Grave Confirmada.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
174	29/08/20	Estudo de fase 2 a 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de desenho adaptativo para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do bio101 na prevenção da deterioração respiratória em pacientes hospitalizados por pneumonia relacionada à COVID-19, em estágio grave. Protocolo BIO101-CL05.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
175	05/09/20	Implementação do protocolo de acupuntura preventiva para estimular imunidade frente à COVID-19	Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic Faculdade de Odontologia/SP
176	05/09/20	Telerreabilitação como alternativa à pandemia COVID-19 e seus efeitos na capacidade funcional, saúde mental e qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: um ensaio clínio randomizado e controlado.	Departamento de Fisioterapia- Universidade Federal de São Carlos- UFSCar

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
177	05/09/20	Opaganib, um Inibidor da Esfingosina Quinase-2 (SK2) em Pneumonia por COVID-19: Um Estudo de Fase 2/3, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo em Sujeitos Adultos Hospitalizados com Pneumonia Grave por SARS-CoV-2 Positivo	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
178	05/09/20	Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina HDT-301 contra SARS-CoV-2.	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
179	05/09/20	Terapias anticoronavírus (ACT) para impedir a progressão de COVID-19: Estudos Randomizados.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
180	05/09/20	Estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, controlado e aberto, avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com COVID-19 leve ou moderado (Estudo CARE).	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
181	12/09/2020	Protocolo VAC31518COV3001: Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de Ad26.COV2.S para prevenção da COVID-19 mediada pelo SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos de idade ou mais	Prefeitura de Nova Iguaçu- Hospital Geral de Nova Iguaçu
182	19/09/2020	Análise de segurança e eficácia da ivermectina e da colchicina como monoterapias, e da ivermectina em associação com a colchicina no desfecho clínico de pacientes ambulatoriais com COVID-19, no município de Recife, através de consultas presenciais e telemonitoramento clínico.	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
183	19/09/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no tratamento COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre- UFAC
184	19/09/2020	Inibidor de C1 esterase recombinante humano (conestate alfa) na prevenção da infecção severa por SARS-CoV-2 em participantes hospitalizados com COVID-19: um estudo piloto randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico (PROTECTCOVID-19)	Praxis Pesquisa Medica S/s LTDA
185	19/09/2020	Estudo de fase 1/2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, do TL-895 com o tratamento padrão disponível versus tratamento padrão disponível para tratamento de COVID-19 em participantes com câncer.	Associação dos Funcionários Públicos do Estado do Rio Grande do Sul- AFPERGS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
186	19/09/2020	The Proxa-AndroCoV Trial.	Flávio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos LTDA
187	19/09/2020	Protocolo 998- Estudo de fase II randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, para investigar a eficácia e a segurança da trimodulina (BT588) como terapia adicional ao padrão de tratamento em participantes adultos com COVID-19 grave.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP.

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.